Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

# PROLAKTINSPIEGEL VOR UND NACH STIMULATION MIT TRH BEI SCHILDDRÜSENFUNKTIONSSTÖRUNGEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
URSULA EISENER – GRIESSHABER
geb. Griesshaber
aus Nagold

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0091

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

# PROLAKTINSPIEGEL VOR UND NACH STIMULATION MIT TRH BEI SCHILDDRÜSENFUNKTIONSSTÖRUNGEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
URSULA EISENER – GRIESSHABER
geb. Griesshaber
aus Nagold

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. F. Seif
(Professor Dr. M. Eggstein)

---

gedruckt bei Fa. H. - J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Tübingen

MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 1.1. | Aufbau von Prolaktin | 1 |
| 1.2. | Physiologie | 1 |
| 1.3. | Regulation der Prolaktinsekretion | 2 |
| 1.3.1. | Stimulierende Kontrolle der Prolaktinsekretion | 3 |
| 1.3.2. | TRH und Prolaktinsekretion | 3 |
| 1.4. | Prolaktin bei Schilddrüsenfunktionsstörungen | 3 |
| 2. | Methode der Prolaktinbestimmung | 5 |
| 2.1. | Material und Methode | 5 |
| 2.2. | Verwendete Reagenzien | 6 |
| 2.3. | Ausführung der Untersuchung | 6 |
| 2.4. | Kreuzreaktion von Prolaktin mit Wachstumshormon GH | 7 |
| 2.5. | Genauigkeit der Methode | 7 |
| 3. | Untersuchte Patienten | 9 |
| 4. | Ergebnisse | 12 |
| 4.1. | Basaler Prolaktinspiegel | 12 |
| 4.2. | Prolaktinspiegel in Abhängigkeit vom Alter | 16 |
| 4.3. | Prolaktinspiegel, 20 Minuten nach Stimulation | 16 |
| 4.4. | Der absolute Prolaktinanstieg $\Delta P$ | 19 |
| 4.5. | Der relative Prolaktinanstieg (Prolaktinquotient) | 23 |
| 4.6. | Der absolute TSH-Anstieg $\Delta TSH$ | 26 |
| 4.7. | Der relative TSH-Anstieg (TSH-Quotient) | 29 |
| 4.8. | Relativer $T_3$-Uptake $RT_3U$ | 31 |
| 4.9. | Zusammenhänge verschiedener Parameter untereinander | 33 |
| 4.9.1. | TSH-Spiegel, absoluter und relativer Prolaktinanstieg in Abhängigkeit vom $T_3$-Spiegel | 33 |

4.9.2. TSH-Spiegel, absoluter und relativer Prolaktinanstieg in Abhängigkeit vom $T_4$-Spiegel 37
4.9.3. Lineare Abhängigkeiten 40
4.9.4. Vergleich des relativen Prolaktinanstiegs in Abhängigkeit vom basalen Prolaktinspiegel mit dem relativen TSH-Anstieg in Abhängigkeit vom basalen TSH-Spiegel 43
5. Diskussion 53
6. Zusammenfassung 64
7. Literaturverzeichnis 66

## 1. Einleitung

Anfang der 70-er Jahre gelang der Nachweis, daß Prolaktin ein selbstständiges Hormon der Hypophyse ist.
Durch Radioimmunoassay-Methoden konnte das Hormon im menschlichen Plasma bestimmt (1), und erfolgreich aus der menschlichen Hypophyse extrahiert werden (2). Prolaktin ist neben dem Wachstumshormon (GH, STH) das einzige bisher bekannte nicht adenotrop wirkende Hypophysenvorderlappenhormon.

### 1.1. Aufbau von Prolaktin

Vor wenigen Jahren konnte Prolaktin isoliert (3, 4) und immunologisch (1, 5, 6, 7, 8) und chemisch-physiologisch (6, 9, 10, 11) definiert werden.
Prolaktin ist ein einkettiges Peptidhormon mit einem Molekulargewicht von etwa 22 000. Das Molekül enthält drei Disulfidbrücken.
Prolaktin wird aus 198 Aminosäuren aufgebaut und ist dem Wachstumshormon und dem Chorionsomatomammotropin sehr ähnlich. Die Sequenz ist weitgehend bekannt und zum Teil von Lewis (12) und vollständig von Niall et al. (13) beschrieben.

### 1.2. Physiologie

Bildungsort des Prolaktins sind die sogenannten Prolaktinzellen des Hypophysenvorderlappens.
Der normale Serumspiegel wird für Frauen mit 8-15 ng/ml, das entspricht 100 - 600 µE/ml, und für Männer mit 6 - 13 ng/ml, das entspricht 60 - 500 µE/ml, angegeben.
Vor der Pubertät bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Prolaktinkonzentration im Serum (14).
Erst mit Ingangkommen der Ovarialfunktion kommt es zu einer Erhöhung des basalen Prolaktinspiegels (15).
Wiedersprüchliche Aussagen über die Altersabhängigkeit des Prolaktinspiegels liegen vor. Altersunabhängigkeit

wurde beschrieben von Döhler und Wuttke (16) und Lee (17). Frantz (18) fand bei Frauen im fertilen Alter und in der Postmenopause keine unterschiedliche Prolaktinkonzentration. Nach einer Untersuchung von Rutlin, Haug und Torjessen (19) dagegen war der basale Prolaktinspiegel bei Frauen in der Postmenopause signifikant niedriger als bei jüngeren Frauen.
Bei Männern und Frauen war der basale Prolaktinspiegel im Serum gleich hoch (18), jedoch war die Prolaktinantwort auf TRH bei Frauen signifikant höher als bei Männern (18).

## 1.3. Regulation der Prolaktinsekretion

Viele hemmende und stimulierende Einflüsse sind an der Regulation der Prolaktinsekretion beteiligt. Sie wirken entweder über den Hypothalamus oder direkt auf die Prolaktinzellen der Hypophyse.
Übergeordnetes Kontrollorgan der Prolaktinsekretion ist der Hypothalamus, der über das hypophysäre Pfortadersystem mit dem Hypophysevorderlappen verbunden ist. Im basalen Hypothalamus enden Neuronen, deren Neurosekrete die stimulierenden bzw. inhibierenden Faktoren des Hypothalamus darstellen.
Bei Säugetieren steht die Prolaktinsynthese und Sekretion in erster Linie unter dem Einfluß der hypothalamischen Hemmung über die Sekretion eines "prolactin-inhibiting-factor" (PIF) (20). Der Hypothalamus übt einen ständigen inhibitorischen Effekt auf die Prolaktinsynthese und Prolaktinfreisetzung der laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens aus (21, 22, 23).
Der prolactin-inhibiting-factor (PIF), der vom Hypothalamus in die Portalgefäße sezerniert wird, ist noch nicht isoliert worden. Möglicherweise handelt es sich um ein kleines Polypeptid (24) oder um das Dopamin (25). Die PIF-Aktivität im Hypothalamus ist bei vielen Säugetieren, einschließlich beim Menschen, nachgewiesen worden (26) und wurde im Blut des Hypophysenpfortadersystems bei in-

takten (27) und im peripheren Blut bei hypophysektomierten Tieren (28) gefunden.
Neben dieser inhibitorischen Kontrolle wird über die Existenz eines stimulierenden Faktors, des "prolactin-releasing-factor" (PRF) berichtet (29, 30).

### 1.3.1. Stimulierende Kontrolle der Prolaktinsekretion

Die Existenz eines prolactin-releasing-factor (PRF) und seine physiologische Bedeutung war lange Zeit umstritten (31).
Die Beobachtung, daß eine Injektion von Serotonin in den dritten Ventrikel die Prolaktinsekretion stimuliert, während Serotonin keine direkte Wirkung auf die Prolaktinzellen der Hypophyse hat, läßt folgern, daß Serotonin die Prolaktinsekretion entweder durch Freisetzung eines prolactin-releasing-factor oder TRH, oder durch Hemmen der PIF-Sekretion stimuliert (32, 33).

### 1.3.2. TRH und Prolaktinsekretion

Es ist bewiesen, daß beim Menschen thyrotropin-releasing-hormon (TRH) einen deutlichen und raschen Anstieg der Serumkonzentration an Prolaktin bewirkt, zusammen mit einem Anstieg der TSH-Konzentration (34, 35, 36, 37, 38, 39).
Es ist jedoch nicht wahrscheinlich, daß TRH eine physiologische Rolle bei der Prolaktinfreisetzung spielt. L'Hermite (40) und v.Werder (41) nehmen eine Nebenreaktion von TRH infolge ähnlicher chemischer Struktur mit PRF an. Valverde (42) fand kürzlich durch Chromatographie von porcinem Hypothalamus-Extrakt eine PRF-Aktivität, die sich von TRH unterschied.

### 1.4. Prolaktin bei Schilddrüsenfunktionsstörungen

Die bei der Hypothyreose erniedrigte $T_3$-Serumkonzentration soll zu einer Sensibilisierung der TSH- und Prolaktin-

bildenden Zellen der Hypophyse gegenüber der TRH-Wirkung führen. Es ist bekannt (35, 43, 44, 66), daß die Prolaktin-Antwort auf TRH unter dem Einfluß des Serumspiegels der Schilddrüsenhormone steht.

Um diese Rolle der Schilddrüsenhormone auf die Prolaktin-Sekretion näher zu untersuchen, wurde der Prolaktin-Spiegel einer großen Zahl von Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen bestimmt.
Es wurde die Frage gestellt, ob ein Zusammenhang zwischen dem Prolaktin-Spiegel und dem Schilddrüsenhormonspiegel ($T_3$ und $T_4$) besteht.
Zu diesem Zweck wurden Hyperthyreosepatienten mit erhöhtem $T_3$- und $T_4$-Spiegel, behandelte - inzwischen euthyreote - Hyperthyreosepatienten, sowie Patienten mit primärer Hypothyreose, deren Schilddrüsenhormonspiegel stark erniedrigt ist, untersucht.

## 2. Methode der Prolaktinbestimmung

Prolaktin wird heute überwiegend mit radioimmunologischen Methoden bestimmt (6). Die erste zuverlässige Methode um Prolaktin vom Wachstumshormon (hGH) zu trennen, das eine verwandte Aminosäuresequenz aufweist, wurde 1971 von Guyda und Mitarbeitern (5) berichtet. Damit wurde es möglich, den Prolaktinspiegel mittels Radioimmunoassay-Methoden zu bestimmen (Hwang und Mitarbeiter, 1971 (6)). Die ersten Assays überhaupt wurden von Greenwood und Mitarbeitern (47, 48) beschrieben.
Der technische Vorgang der Radioimmunoassay-Methode wurde vereinfacht durch den Gebrauch einer Reaktion in einem 2-Phasen-System, einer festen und einer flüssigen Phase. Die Verknüpfung von Antigenen oder Antikörpern an ein unlösliches Polymer, ohne ihre immunologische Eigenschaft zu verlieren, wurde von Campell und Mitarbeitern 1951 (45) demonstriert.
Radioimmunoassay-Methoden mit Immunosorbens, Antigene oder Antikörper, die an ein unlösliches Polymer gekoppelt sind, wurden 1966 durch Wide und Porath (46) eingeführt. Das als Standard und als Markierung verwendete Prolaktin wird aus dem Fruchtwasser menschlicher Foeten gewonnen (49), wo es in großen Mengen vorhanden ist. Die Standardisierung erfolgt nach Einheiten in µE/ml Serum oder auch nach Gewicht in ng/ml Serum. Komplette Kits für Radioimmunoassay-Bestimmungen sind im Handel.
Die Prolaktinkonzentration wird entweder in Nanogramm einer Referenzpräparation pro Milliliter oder in Mikroeinheiten des Research-Standards A-71/222 angegeben.
Der Normalbereich wird für Frauen zwischen 100 und 600 µE/ml und für Männer zwischen 60 und 500 µE/ml angegeben.

### 2.1. Material und Methode

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde die Doppelantikörpermethode benutzt.

Die verwandten Materialien wurden vom "Institut National des Radioelements" in Zusammenarbeit mit dem radioimmunologischen Labor des "Institut de Médecine de l'Universite de Liége" hergestellt.

2.2. Verwendete Reagenzien

a) Hochgereinigtes, mit $^{125}$Iod markiertes Antigen

b) Antihormonantikörper, in lyophilisierter Form, vom Kaninchen gewonnen

c) Eine Standardlösung des Bezugshormons mit einer Aktivität von 4 000 µE/ml

d) Anti-Gammaglobulin Antikörper, nach der "Wide-Methode" an aktivierte Zellulose gebunden

e) Frisch zubereiteter Phosphatpuffer im pH-Bereich 7,5

2.3. Ausführung der Untersuchung

a) Herstellung einer Verdünnungsreihe der Standardlösung mit Puffer in folgenden Konzentrationen:
4 000 µE/ml, 2 000 µE/ml, 1 000 µE/ml, 500 µE/ml, 200 µE/ml, 100 µE/ml, und 50 µE/ml.

b) 0,1 ml der Standardlösung in verschiedenen Konzentrationen wird mit derselben Menge an markiertem Hormon und derselben Menge an Antikörperlösung angesetzt. 0,05 ml des zu bestimmenden Serums wird mit 0,1 ml markiertem Hormon und 0,1 ml der Antikörperlösung angesetzt.

c) Inkubation des Hormons mit dem Antihormon-Antikörper über 42 - 44 Stunden bei Raumtemperatur.

d) Zugabe von 0,5 ml des an Zellulose gebundenen Anti-gammaglobulin-Antikörpers.

e) Inkubation unter Rotation für 5 Stunden bei Raumtemperatur.

f) Zentrifugation

g) Absaugen des Überstands, Spülen des Rückstands, nochmals Zentrifugation und Absaugen des Überstands.

h) Messung der Radioaktivität des Rückstands im Gammazähler für 1 Minute, aber mindestens 10 000 Impulse bei nicht limitierter Zeit.

Alle zu untersuchenden Seren und die Standardlösungen wurden dreifach angesetzt.

## 2.4. Kreuzreaktion von Prolaktin mit Wachstumshormon GH

Um eine mögliche Kreuzreaktion von Prolaktin mit dem Wachstumshormon GH festzustellen, wurde ein Radioimmunoassay mit einer Standardreihe von 20 ng/ml bis 0,026 ng/ml hochgerinigtem menschlichen GH des "Instituto Farmacologico Serona" angesetzt. Es zeigte sich keine Verdrängung des Prolaktins durch das Wachstumshormon, so daß eine nennenswerte Kreuzreaktion mit dem Antiprolaktin-Antikörper nicht bestand.

## 2.5. Genauigkeit der Methode

Um die Genauigkeit innerhalb eines Assays (intra-assay-Varianz) und zwischen den Assays (inter-assay-Varianz) zu bestimmen, wurden zwei gleichbleibende Vergleichsseren mit unbekanntem hohem und niedrigem Prolaktinspiegel mitbestimmt (Serum H und Serum L).
Diese gleichbleibenden Vergleichsseren wurden zu jedem Assay mit angesetzt und gemessen, und somit konnte die Standardabweichung zwischen den Assays festgelegt werden (inter-assay-Varianz).
Außerdem wurde ein Assay ausschließlich mit den Vergleichsseren H und L angesetzt (je 12 mal Serum H und 12 mal Serum L), um die intra-assay- Varianz zu bestimmen. Hierbei betrug der Prolaktin-Mittelwert des Serums L 203 µE/ml und des Serums H 1 180 µE/ml. Die intra-assay-Standardabweichung des Serums L betrug $\pm$ 27 µE/ml, die des Serums H $\pm$ 68 µE/ml. Der Variationskoeffizient lag

also bei 13,3 % für niedrige und bei 5,8 % für hohe Werte. Die inter-assay-Standardabweichung des Serums L betrug ± 24 µE/ml, die des Serums H ± 71 µE/ml, die entsprechenden Variationskoeffizienten betrugen 11,8 % bzw. 6,0 %. Der Unterschied zwischen inter- und intra-assay-Varianz war unerheblich, was für eine gute Reproduzierbarkeit der Methode spricht.
Gruppenunterschiede wurden mit dem Student t-Test statistisch geprüft.

## 3. Untersuchte Patienten

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei Normalpersonen und Patienten mit primären Schilddrüsenfunktionsstörungen die basale Prolaktin-Konzentration im Serum bestimmt, sowie die Prolaktin-Konzentration 20 Minuten und zum Teil auch 60 Minuten nach intravenöser Injektion von 400 ug TRH.
In denselben Seren wurde routinemäßig die $T_3$- und $T_4$-Konzentration, sowie der TSH-Wert basal und nach TRH-Stimulation mit radioimmunologischen Methoden gemessen (siehe Tab. 3-1).
Der Normbereich für $T_3$-Werte lag zwischen 100 und 200 ng/100 ml und für $T_4$-Werte zwischen 5 und 11 µg/100 ml. Die TSH-Konzentration im Serum betrug bei euthyreoten Probanden 1 bis 3,5 µE/ml und zeigte 20 Minuten nach TRH-Gabe einen maximalen Anstieg.

Untersucht wurden die Seren von Hyperthyreosepatienten, die in 4 Gruppen unterteilt wurden:

Gruppe A (70 Patienten): $T_3$- und/oder $T_4$-Werte sind deutlich erhöht, TSH ist mit TRH nicht stimulierbar.

Gruppe B (21 Patienten): $T_3$- und $T_4$-Werte sind im Normbereich, TSH ist nach TRH-Gabe nicht stimulierbar.

Gruppe C (40 Patienten): $T_3$- und $T_4$-Werte sind inzwischen (nach Behandlung) im Normbereich und die TSH-Antwort nach TRH-Gabe ist normal.

Gruppe D (41 Patienten): $T_3$- und $T_4$-Werte sind erniedrigt, basales TSH ist erhöht und TRH-Gabe führt zu einem weiteren TSH-Anstieg.

Weiterhin wurden die Seren von 33 Patienten mit primärer Hypothyreose untersucht: $T_3$- und $T_4$-Werte sind stark erniedrigt und der TSH-Wert ist

| Gr. | Schilddrüsenfunktion | | $T_3$ (ng/100 ml) ♂ | $T_3$ (ng/100 ml) ♀ | $T_4$ (µg/100 ml) ♂ | $T_4$ (µg/100 ml) ♀ | TSH (µE/ml) ♂ | TSH (µE/ml) ♀ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hyperthyreose A | n | 13 | 57 | 13 | 57 | 13 | 57 |
| | | $\bar{x}$ | 248 | 362 | 11,7 | 12,8 | 0,80 | 0,80 |
| | | $s_x$ | ± 68 | ±148 | ±3,4 | ±5,5 | ±0,36 | ±0,33 |
| 2 | Hyperthyreose B | n | 5 | 16 | 5 | 16 | 5 | 16 |
| | | $\bar{x}$ | 173 | 147 | 8,7 | 9,0 | 0,72 | 0,74 |
| | | $s_x$ | ± 66 | ± 44 | ±2,2 | ±2,2 | ±0,19 | ±0,28 |
| 3 | Hyperthyreose C | n | 4 | 34 | 4 | 34 | 4 | 34 |
| | | $\bar{x}$ | 140 | 154 | 6,1 | 7,6 | 1,65 | 1,41 |
| | | $s_x$ | ± 37 | ± 45 | ±1,5 | ±2,0 | ±0,61 | ±1,08 |
| 4 | Hyperthyreose D | n | 6 | 35 | 6 | 35 | 6 | 35 |
| | | $\bar{x}$ | 145 | 122 | 3,9 | 4,8 | 13,0 | 16,4 |
| | | $s_x$ | ± 30 | ± 52 | ±1,9 | ±2,6 | ±18,3 | ±14,3 |
| 5 | Hypothyreose | n | 10 | 23 | 10 | 23 | 10 | 23 |
| | | $\bar{x}$ | 135 | 114 | 5,2 | 4,5 | 13,2 | 15,8 |
| | | $s_x$ | ± 46 | ± 66 | ±2,2 | ±2,5 | ±15,6 | ±17,5 |
| 6 | Eu- thyreose | n | 43 | 57 | 43 | 57 | 43 | 57 |
| | | $\bar{x}$ | 138 | 130 | 6,3 | 7,2 | 1,80 | 1,47 |
| | | $s_x$ | ± 48 | ± 37 | ±1,9 | ±1,7 | ±0,90 | ±0,41 |

Tab. 3-1 Mittelwerte und Standardabweichung von $T_3$, $T_4$ und TSH aller Probanden

basal stark erhöht. TRH führt zu einem weiteren TSH-Anstieg.

Als Vergleichsgruppe wurden die Seren von 99 Normalpersonen (57 weiblich, 42 männlich) untersucht, deren $T_3$- und $T_4$-Werte normal waren, und deren TSH-Wert vor und nach TRH-Gabe im Normbereich lag. (siehe Tab. 3-2)

| Gr. | Schild-drüsen-funktion | $T_3$ (ng/100 ml) | $T_4$ (µg/100 ml) | TSH (µE/ml) | TSH nach TRH-Gabe |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hyper-thyreose A | hoch > 200 | normal - hoch > 5 | niedrig < 1 | - |
| 2 | Hyper-thyreose B | normal 100 - 200 | normal 5 - 11 | niedrig < 1 | - - |
| 3 | Hyper-thyreose C | normal 100 - 200 | normal 5 - 11 | normal 1 - 3,5 | + |
| 4 | Hyper-thyreose D | niedrig - normal < 100 - 200 | niedrig < 5 | hoch > 3,5 | + |
| 5 | Primäre Hypo-thyreose | niedrig - normal < 100 - 200 | niedrig < 5 | hoch > 3,5 | + |
| 6 | Eu-thyreose | normal 100 - 200 | normal 5 - 11 | normal <1 - 3,5 | + |

Tab. 3-2 Einteilung der einzelnen Untersuchungsgruppen

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Basaler Prolaktinspiegel

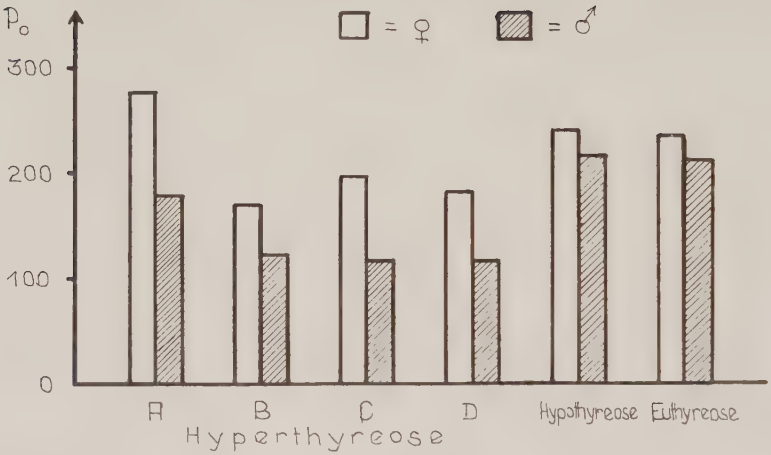



Abb. 4-1 Basaler Prolaktinspiegel (µE/ml) der einzelnen Untersuchungsgruppen - Mittelwerte

| Gruppe | | n | ♂ $\bar{x} \pm s$ (µE/ml) | n | ♀ $\bar{x} \pm s$ (µE/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hyperthyreose A | 13 | 217 ± 151 | 57 | 297 ± 237 |
| 2 | Hyperthyreose B | 5 | 119 ± 45 | 16 | 184 ± 74 |
| 3 | Hyperthyreose C | 4 | 117 ± 51 | 34 | 181 ± 77 |
| 4 | Hyperthyreose D | 6 | 112 ± 32 | 35 | 194 ± 89 |
| 5 | Hypothyreose | 10 | 214 ± 71 | 23 | 248 ± 221 |
| 6 | Euthyreose | 43 | 211 ± 163 | 57 | 248 ± 233 |

Tab. 4-1 Basaler Prolaktinspiegel - Mittelwerte und Standardabweichungen

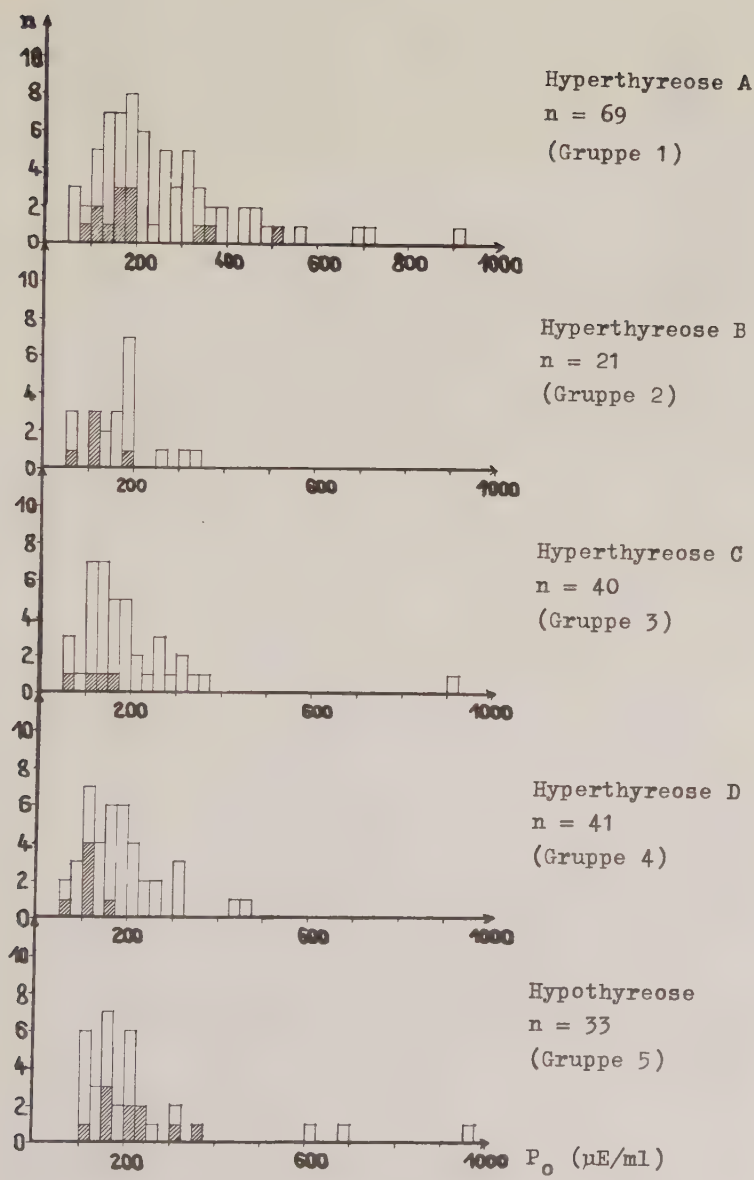
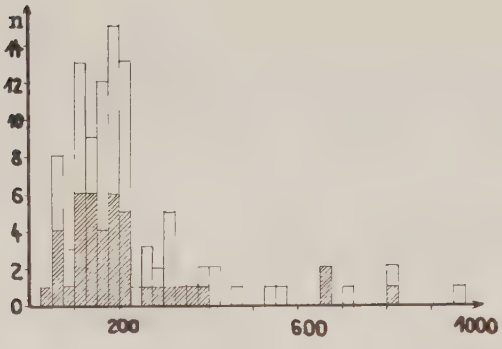



Abb. 4-2 Fortsetzung siehe Seite 14




Euthyreose
n = 99
(Gruppe 6)

| Gruppe-Nr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ (µE/ml) | 278 | 169 | 191 | 182 | 237 | 233 |
| $s_x$ (µE/ml) | ± 223 | ± 73 | ± 140 | ± 84 | ± 189 | ± 206 |

Abb. 4-2 Basale Prolaktinspiegel der einzelnen Untersuchungsgruppen - Einzelwerte (schraffiert männliche Probanden)

Ein paarweiser Vergleich des basalen Prolaktinspiegels der Gruppen 1 - 6 ergab keinen signifikanten Unterschied. Zwar lag der Mittelwert bei hypothyreoten Patienten über dem der hyperthyreoten Probanden, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (s. Abb. 4-1). Die Differenz des basalen Prolaktinspiegels war bei den männlichen Probanden deutlicher, als bei den weiblichen. Da jedoch die Anzahl der männlichen Probanden in den Gruppen A - D der Hyperthyreoten insgesamt sehr niedrig lag (n = 28), war eine statistische Auswertung nicht sehr sinnvoll. Erwartungsgemäß waren die Prolaktinspiegel der männlichen Probanden in allen durchgeführten Bestimmungen deutlich niedriger, als die der weiblichen Vergleichsgruppe; diese Differenz war bei den hyperthyreoten Patienten am ausgeprägtesten.

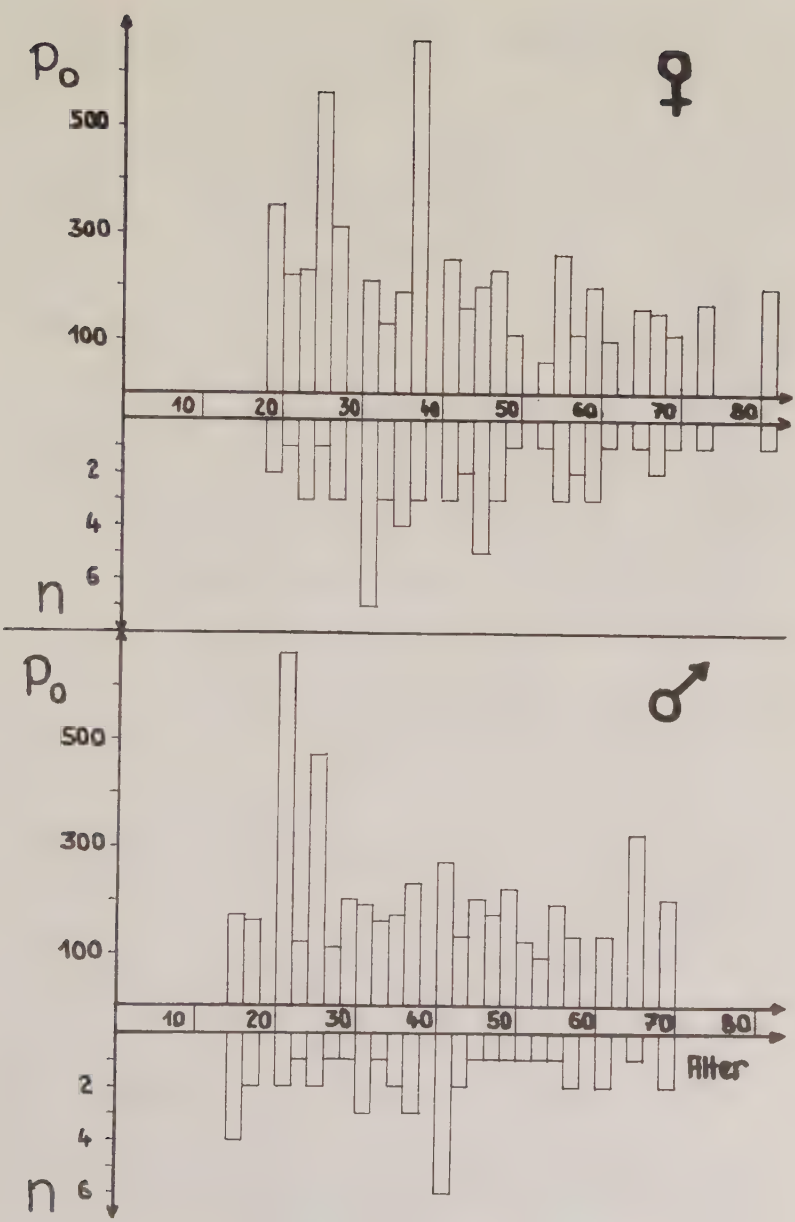



Abb. 4-3 Prolaktinspiegel in Abhängigkeit vom Alter

4.2. Prolaktinspiegel in Abhängigkeit vom Alter

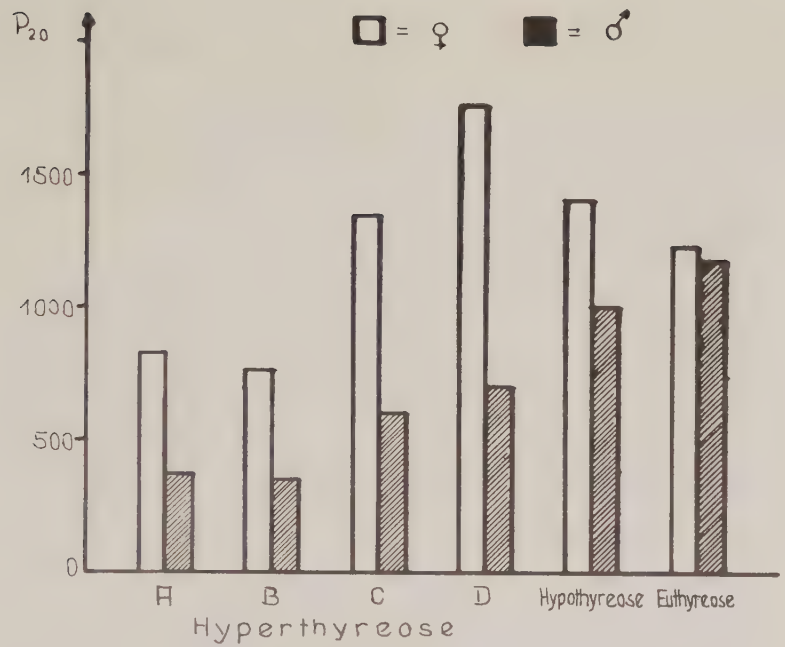
| Alter (Jahre) | n | ♂ $\bar{x} \pm s$ (µE/ml) | n | ♀ $\bar{x} \pm s$ (µE/ml) |
|---|---|---|---|---|
| 10 - 19 | 2 | 346 ± 274 | 6 | 170 ± 76 |
| 20 - 29 | 8 | 299 ± 217 | 6 | 338 ± 317 |
| 30 - 39 | 17 | 273 ± 347 | 9 | 196 ± 81 |
| 40 - 49 | 14 | 276 ± 184 | 12 | 218 ± 167 |
| 50 - 59 | 9 | 166 ± 83 | 5 | 134 ± 58 |
| 60 - 69 | 5 | 135 ± 40 | 5 | 196 ± 123 |
| 70 - 79 | 1 | 168 | | |
| 80 - 89 | 1 | 196 | | |

Tab. 4-2 Mittelwerte und Standardabweichungen des basalen Prolaktinspiegels in Abhängigkeit vom Alter

Die Altersverteilung des basalen Prolaktinspiegels bei Normalpersonen ist aus den Diagrammen in Abb. 4-3 und aus der Tab. 4-2 zu ersehen.
Der Prolaktinspiegel nimmt bei der Frau mit zunehmendem Alter ab, das Maximum liegt im geschlechtsreifen Alter; wobei die Werte bei den Männern etwas unter denen der Frauen liegen.

4.3. Prolaktinspiegel, 20 Minuten nach Stimulation

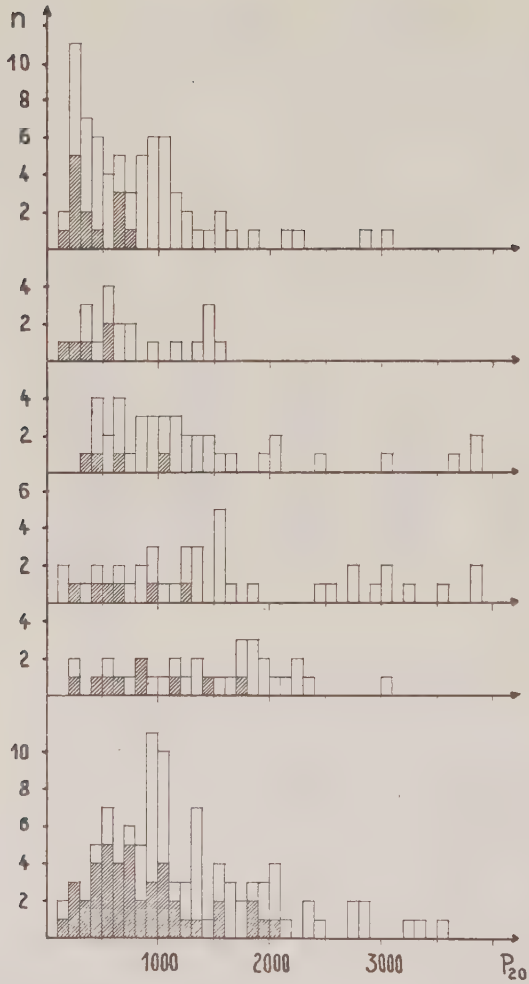
Wie der Prolaktinspiegel 20 Minuten nach Stimulation mit 400 µg TRH aussah, ist in den Histogrammen der Abb. 4-4 und 4-5 dargestellt. Der paarweise Vergleich der Mittelwerte des absoluten Prolaktinanstiegs nach TRH-Stimula-




| Gruppe | | n | ♂ $\bar{x} \pm s$ (µE/ml) | n | ♀ $\bar{x} \pm s$ (µE/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hyperthyreose A | 13 | 382 ± 190 | 57 | 935 ± 636 |
| 2 | Hyperthyreose B | 5 | 354 ± 171 | 16 | 880 ± 469 |
| 3 | Hyperthyreose C | 4 | 600 ± 294 | 34 | 1353 ± 966 |
| 4 | Hyperthyreose D | 6 | 696 ± 344 | 35 | 1888 ±1444 |
| 5 | Hypothyreose | 10 | 986 ± 547 | 23 | 1557 ± 624 |
| 6 | Euthyreose | 43 | 849 ± 480 | 57 | 1503 ± 756 |

Abb. 4-4 Prolaktinspiegel (µE/ml) der einzelnen Untersuchungsgruppen, 20 Minuten nach TRH-Stimulation - Mittelwerte und Standardabweichungen

Tab. 4-3



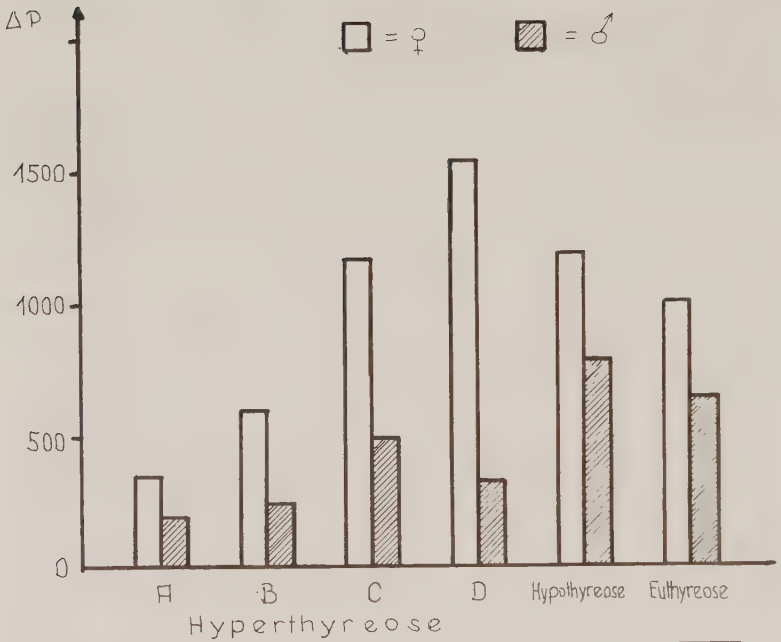

| Gruppe-Nr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ (µE/ml) | 835 | 759 | 1352 | 1716 | 1415 | 1231 |
| $s_x$ (µE/ml) | ± 617 | ± 439 | ±1061 | ±1413 | ± 669 | ± 724 |

Abb. 4-5 Prolaktinspiegel, 20 Minuten nach TRH-Stimulation - Einzelwerte und Standardabweichungen (schraffiert männliche Probanden)

tion zeigte einen signifikanten Unterschied auf dem 1% - Niveau zwischen den Gruppen A und D, sowie zwischen den Gruppen B und D der Hyperthyreose-Patienten.
Der Prolaktinspiegel der Gruppe D stieg nach TRH-Stimulation am deutlichsten an. Der Mittelwert betrug 20 Minuten nach Applikation von 400 µg TRH 1761 µE/ml. Ebenfalls einen deutlichen Prolaktinanstieg wies die Gruppe der Hypothyreose-Patienten mit 1415 µE/ml auf.
Bei den Patienten der Gruppe D handelt es sich um überbehandelte Hyperthyreose-Patienten, die inzwischen eine hypothyreote Stoffwechsellage mit erniedrigtem Schilddrüsenhormonspiegel und erhöhtem TSH-Wert aufweisen. Es zeigt sich also, daß der Prolaktinspiegel nach TRH-Stimulation bei überbehandelten Hyperthyreose-Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage signifikant höher ansteigt als bei Hyperthyreose-Patienten mit supprimiertem TSH-Spiegel.
Hyperthyreose-Patienten der Gruppen A und B zeigten die geringste Antwort auf TRH-Stimulation. Mit einem Mittelwert von 835 µE/ml, bzw. 759 µE/ml lagen sie deutlich, wenn auch nicht signifikant unter dem der euthyreoten Kontrollgruppe und der Hypothyreose-Gruppe.
Die Mittelwerte der ehemaligen Hyperthyreose-Patienten mit jetzt euthyreoter Stoffwechsellage und der Kontrollgruppe unterschieden sich nicht wesentlich. Auch der Mittelwert der Prolaktinspiegel 20 Minuten nach Stimulation war nahezu gleich, 1352 µE/ml bei Gruppe C und 1231 µE/ml bei der euthyreoten Kontrollgruppe.

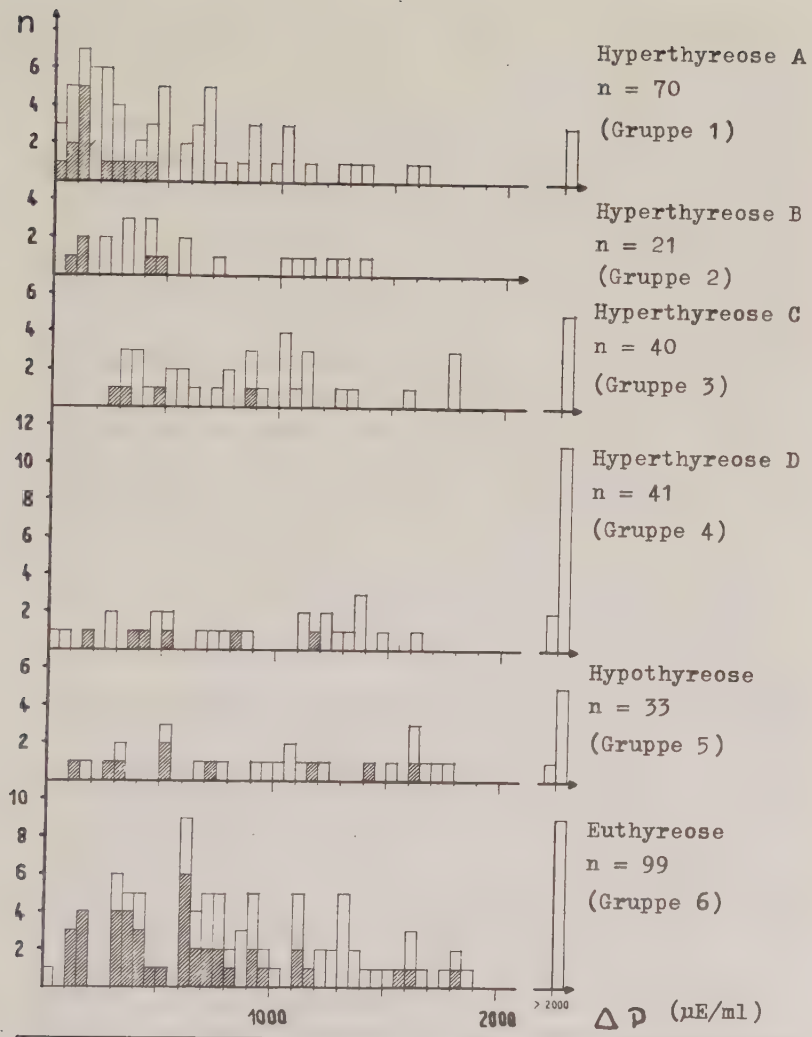
### 4.4. Der absolute Prolaktinanstieg $\Delta P$

Der absolute Prolaktinanstieg $\Delta P$, die Differenz zwischen dem basalen Prolaktinspiegel und dem Prolaktinspiegel 20 Minuten nach Stimulation mit TRH, ergab signifikante Unterschiede auf dem 1%-Niveau zwischen den Gruppen A und D, sowie zwischen den Gruppen B und D. Dieses Ergebnis stimmt mit dem vorherigen Resultat des Prolaktinwerts




| Gruppe | | n | ♂ $\bar{x} \pm s$ (µE/ml) | n | ♀ $\bar{x} \pm s$ (µE/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hyperthyreose A | 13 | 186 ± 128 | 57 | 640 ± 547 |
| 2 | Hyperthyreose B | 5 | 235 ± 191 | 16 | 715 ± 428 |
| 3 | Hyperthyreose C | 4 | 483 ± 267 | 34 | 1171 ± 928 |
| 4 | Hyperthyreose D | 6 | 583 ± 360 | 35 | 1643 ±1428 |
| 5 | Hypothyreose | 10 | 772 ± 518 | 23 | 1331 ± 592 |
| 6 | Euthyreose | 43 | 638 ± 421 | 57 | 1256 ± 706 |

Abb. 4-6 Absoluter Prolaktinanstieg Δ P (µE/ml) der einzelnen Untersuchungsgruppen - Mittelwerte und Tab. 4-4 Standardabweichungen




| Gruppe-Nr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ (µE/ml) | 557 | 590 | 1161 | 1540 | 1178 | 998 |
| $s_x$ (µE/ml) | ± 527 | ± 417 | ± 972 | ±1376 | ± 638 | ± 671 |

Abb. 4-7 Absoluter Prolaktinanstieg ΔP der einzelnen Untersuchungsgruppen - Einzelwerte
(schraffiert männliche Probanden)

20 Minuten nach Stimulation überein; auch hier lag zwischen diesen Gruppen ein signifikanter Unterschied vor.
Weitere auf dem 5%-Niveau signifikante Unterschiede liegen zwischen den Gruppen A und C der Hyperthyreose - Patienten, zwischen der Gruppe A (Hyperthyreose) und der Gruppe der Hypothyreosepatienten, sowie der euthyreoten Kontrollgruppe vor. Außerdem war der Unterschied zwischen Hypothyreosepatienten und der euthyreoten Kontrollgruppe signifikant.
Nicht nur der Prolaktinwert 20 Minuten nach Stimulation, sondern auch der absolute Prolaktinanstieg war bei der Gruppe D der Hyperthyreosepatienten deutlich am höchsten und bei der Gruppe A und B am niedrigsten. Gruppe A und B der Hyperthyreosepatienten, die einen supprimierten TSH-Spiegel gemeinsam haben, zeigen im Vergleich zu anderen Gruppen einen signifikant geringeren Anstieg des Prolaktinspiegels nach TRH-Stimulation, obwohl sich der basale Prolaktinspiegel nicht signifikant von dem der anderen Gruppen unterscheidet.
Signifikant unterschiedlich reagierte der Prolaktinspiegel auf TRH-Stimulation auch bei Hyperthyreosepatienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellage, im Vergleich zu behandelten Hyperthyreosepatienten, die inzwischen eine euthyreote Stoffwechsellage aufweisen. Der absolute Prolaktinanstieg war bei Gruppe C um das Doppelte höher, während der basale Prolaktinspiegel bei Gruppe A und C keinen Unterschied zeigte. Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage mit extrem erhöhtem TSH-Spiegel, wobei es sich sowohl um echte Hypothyreosepatienten, als auch um überbehandelte Hyperthyreosepatienten handelt, zeigen deutlich den höchsten absoluten und relativen Prolaktinanstieg nach TRH-Stimulation. Prolaktin und TSH reagieren also auf Gabe von TRH parallel.
Hyperthyreosepatienten mit extrem erniedrigtem TSH-Spiegel, der auch auf TRH-Gabe hin nicht anstieg, zeigten ebenfalls eine merklich geringere Prolaktinantwort auf

TRH-Zufuhr.
Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage nehmen eine Mittelstellung ein; der absolute Prolaktinanstieg ist signifikant höher als bei Hyperthyreosepatienten, jedoch auch signifikant niedriger als bei Hypothyreosepatienten - unabhängig davon, ob es sich um behandelte Hyperthyreosepatienten handelt oder um die euthyreote Kontrollgruppe.
Es ist auch hier auffällig, daß die männlichen Probanden aller Gruppen einen deutlich niedrigeren absoluten Prolaktinanstieg aufweisen, jedoch ist auch hier der Prolaktinanstieg der Hyperthyreosepatienten niedriger als bei euthyreoten oder gar hypothyreoten Patienten. Da jedoch wie oben schon erwähnt, die Anzahl der männlichen Probanden sehr gering war, wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

## 4.5. Der relative Prolaktinanstieg (Prolaktinquotient)

Der paarweise Vergleich der Mittelwerte vom Prolaktinquotienten, dem Quotienten aus Prolaktinspiegel nach TRH-Stimulation und basalem Prolaktinwert, erbrachte folgende Resultate (s. auch Abb. 4-8 und 4-9, sowie Tab. 4-5).
Das Verhalten des relativen Prolaktinanstiegs läuft weitgehend parallel zu $\Delta P$, dem absoluten Prolaktinanstieg.
Der Unterschied der Werte von Gruppe A der Hyperthyreosen und der euthyreoten Kontrollgruppe ist auf dem 1%-Niveau signifikant. Wie in den vorangegangenen Histogrammen von $\Delta P$ (Abb. 4-6 und 4-7) ist auch hier der Unterschied zwischen den Hyperthyreosegruppen mit kaum meßbarem, niedrigem TSH-Spiegel, der auch bei der TRH-Stimulation nicht anstieg, und der Gruppe D der Hyperthyreosepatienten, die eine hypothyreote Stoffwechsellage mit stark erhöhtem TSH-Spiegel zeigten, am deutlichsten.
Signifikante Unterschiede bestanden weiterhin zwischen der Hyperthyreosegruppe A und den hypothyreoten Patienten, zwischen der euthyreoten Kontrollgruppe und den überbe-

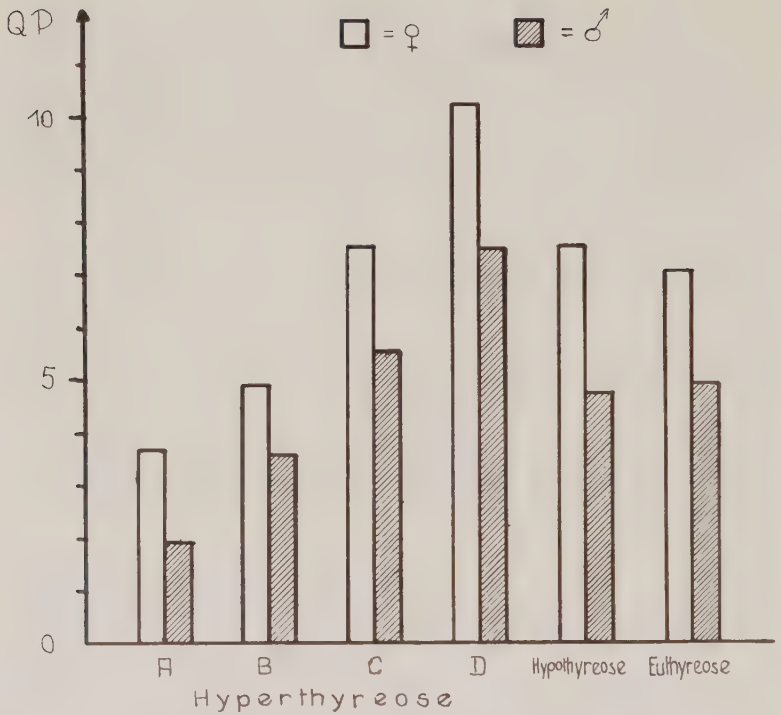



Abb. 4-8 Relativer Prolaktinanstieg QP der einzelnen Untersuchungsgruppen - Mittelwerte

handelten Hyperthyreosepatienten der Gruppe D, sowie zwischen den hyperthyreoten Patienten der Gruppe A und den ehemaligen Hyperthyreosepatienten mit jetzt euthyreoter Stoffwechsellage. Auch hier verläuft der Prolaktinspiegel parallel zum Verhalten des TSH. Die Patienten mit jetzt normalem TSH-Spiegel, der auf TRH-Stimulation im Normbereich anstieg, weisen einen nahezu identischen Prolaktinspiegel wie die euthyreote Kontrollgruppe auf, sowohl basal, wie auch nach TRH-Stimulation.

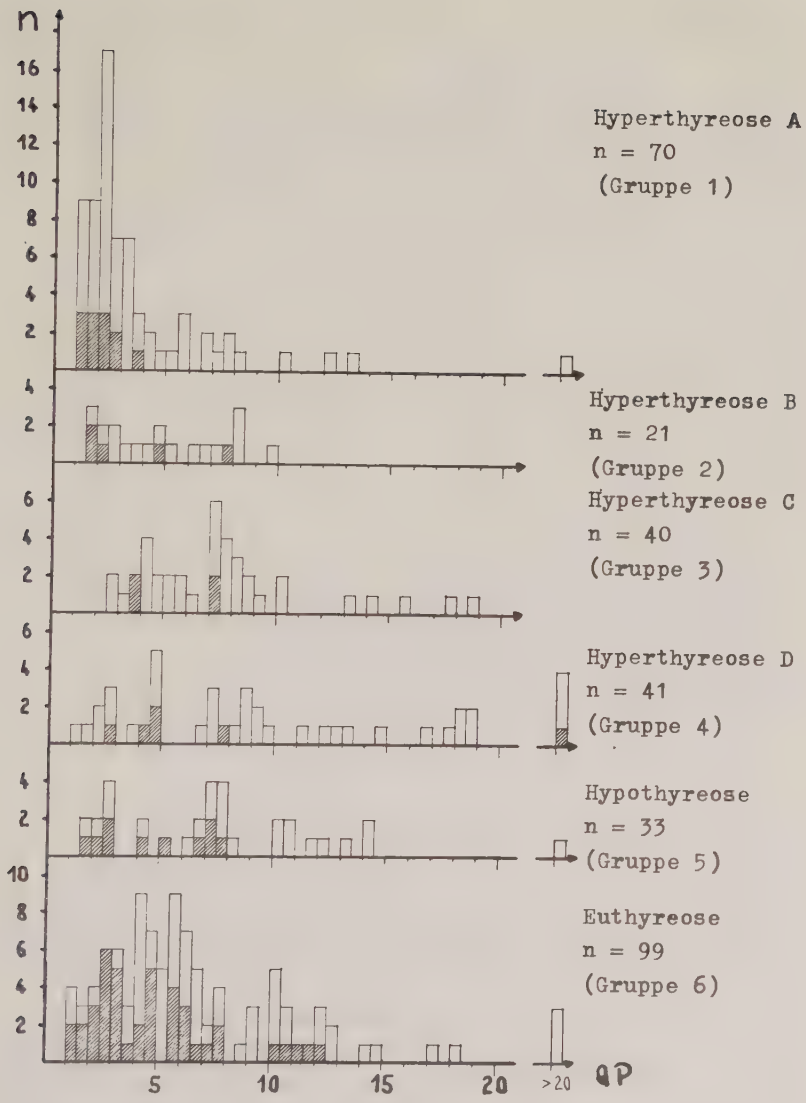



Abb. 4-9 Relativer Prolaktinanstieg QP der einzelnen Untersuchungsgruppen - Einzelwerte

| Gruppe-Nr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 3,6 | 4,9 | 7,5 | 10,2 | 7,5 | 7,0 |
| $s_x$ | ± 3,1 | ± 2,6 | ± 3,9 | ± 7,5 | ± 4,3 | ± 5,5 |

Tab. 4-5 Mittelwerte und Standartabweichungen des relativen Prolaktinanstiegs (zu Abb. 4-9)

| Gruppe | | n | ♂ $\bar{x} \pm s$ | n | ♀ $\bar{x} \pm s$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hyperthyreose A | 13 | 2,0 ± 0,7 | 57 | 4,0 ± 3,4 |
| 2 | Hyperthyreose B | 5 | 3,5 ± 2,6 | 16 | 5,4 ± 2,6 |
| 3 | Hyperthyreose C | 4 | 5,5 ± 2,1 | 34 | 7,7 ± 4,1 |
| 4 | Hyperthyreose D | 6 | 7,4 ± 6,7 | 35 | 10,6 ± 7,6 |
| 5 | Hypothyreose | 10 | 4,7 ± 2,4 | 23 | 8,2 ± 3,8 |
| 6 | Euthyreose | 43 | 6,3 ± 9,4 | 57 | 8,5 ± 6,6 |

Tab. 4-6 Mittelwerte und Standartabweichungen des Prolaktinquotienten (zu Abb. 4-8)

## 4.6. Der absolute TSH-Anstieg ΔTSH

Vergleicht man die Mittelwerte von ΔTSH, der Differenz des basalen TSH-Spiegels und dem TSH-Spiegel nach TRH-Stimulation, so ergibt sich ein ähnliches Bild wie im Histogramm der Abb. 4-6.
Kein Unterschied der Mittelwerte fand sich zwischen Gruppe A und B der Hyperthyreosen, zwischen der Gruppe C der euthyreoten, ehemaligen Hyperthyreosepatienten und der Kontrollgruppe, sowie zwischen den überbehandelten Hyperthyreosepatienten und den echten Hypothyreosepatienten. Ein gleichartiges Verhalten findet sich auch bei den Werten von ΔP, wenn auch nicht so deutlich ausgeprägt wie bei ΔTSH.

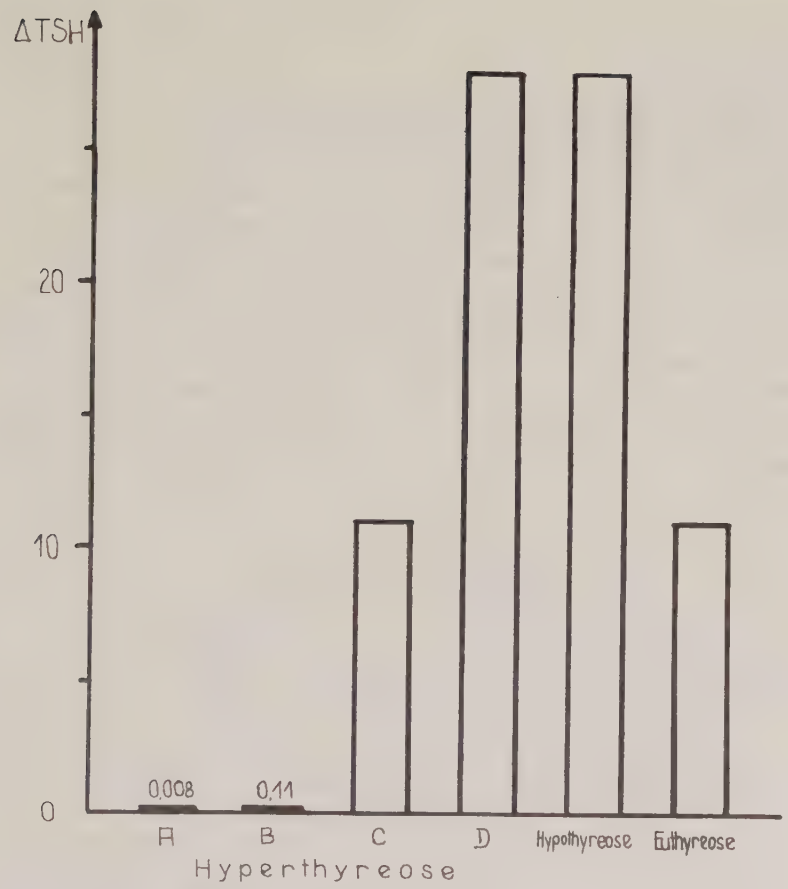



Abb. 4-10 Absoluter TSH-Anstieg ΔTSH (µE/ml) der einzelnen Untersuchungsgruppen - Mittelwerte

| Gruppe-Nr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 70 | 21 | 38 | 41 | 33 | 99 |
| $\bar{x}$ (µE/ml) | 0,008 | 0,11 | 10,0 | 28,1 | 28,0 | 10,6 |
| $s_x$(µE/ml) | ±0,02 | ±0,18 | ±10,7 | ±12,5 | ±13,3 | ± 7,4 |

Tab. 4-7 ΔTSH, Mittelwerte und Standartabweichungen (zu den Abb. 4-10 und 4-11)

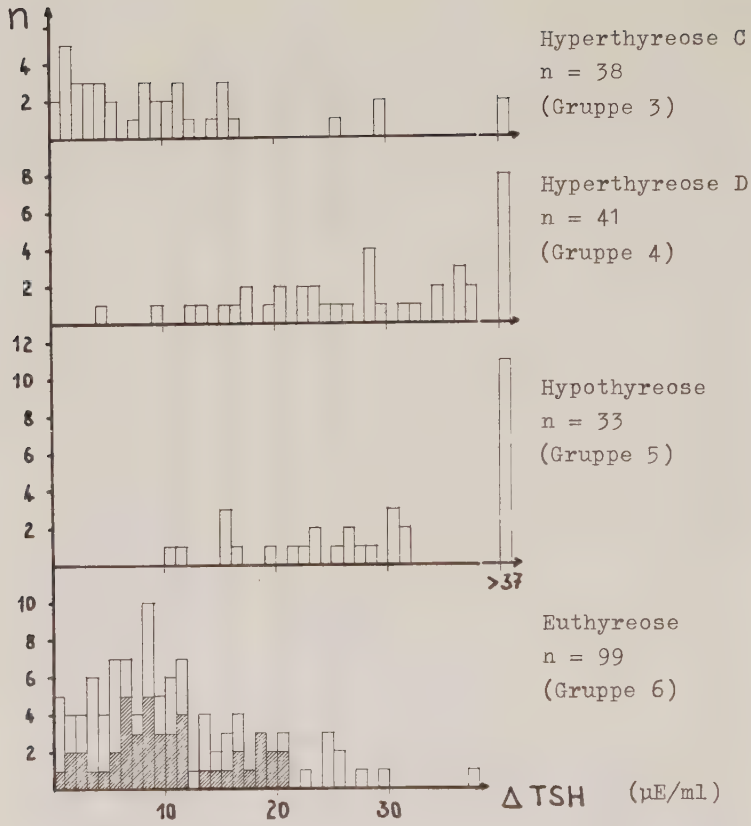


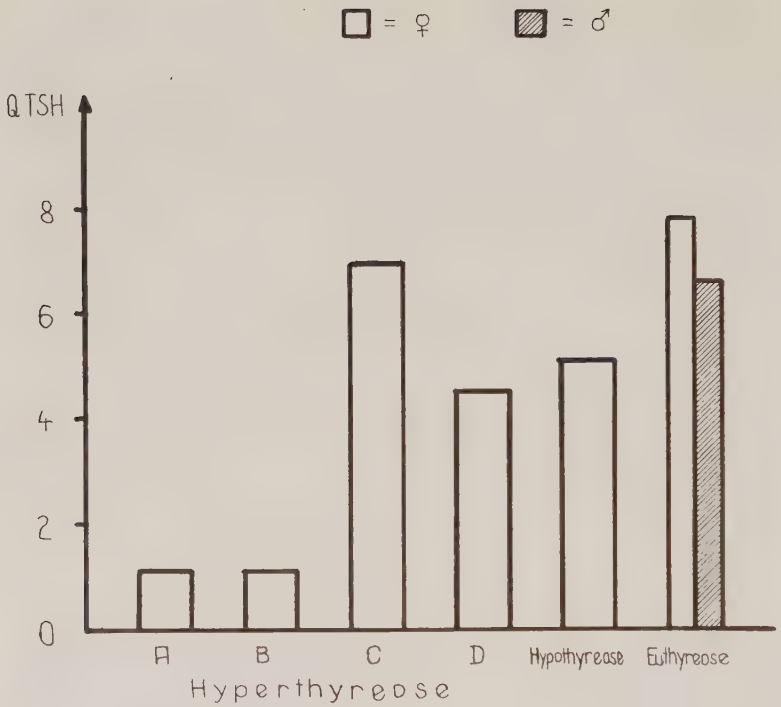

Abb. 4-11 Absoluter TSH-Anstieg Δ TSH (µE/ml) der einzelnen Untersuchungsgruppen - Einzelwerte

Auch der Vergleich der Mittelwerte zeigt hier beim Δ TSH deutlichere Unterschiede; sie sind alle auf dem 1%-Niveau signifikant. Übereinstimmend mit dem Vergleich der Mittelwerte von Δ P auf dem 1%-Niveau signifikant sind die Unterschiede der Gruppen A und B der Hyperthyreosen mit Gruppe D der überbehandelten Hyperthyreosepatienten, deren TSH-Wert mit 28 µE/ml nahezu gleich hoch wie der der Hypothyreosepatienten mit 29 µE/ml ist.

Ebenfalls parallel laufen bei ΔP und ΔTSH die Unterschiede der Mittelwerte von Gruppe A und C, Gruppe A und Hypothyreosepatienten, sowie Gruppe A und Kontrollgruppe, wenn auch bei TSH die Unterschiede deutlicher ausfallen und auf dem 1%-Niveau signifikant sind. Im Gegensatz zu ΔP sind bei ΔTSH auch die Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Hyperthyreosegruppen B und C, sowie Gruppe B und Kontrollgruppe auf dem 1%-Niveau signifikant, ebenso zwischen Gruppe C und D der Hyperthyreosen und zwischen Hypothyreosen und Euthyreosen. Entsprechend zu ΔTSH fallen die Mittelwerte bei ΔP bei diesen Gruppen zwar ebenfalls unterschiedlich aus, jedoch ist der Unterschied statistisch auf Grund der großen Streuung bei den Prolaktinwerten nicht signifikant. Identisch war der Mittelwert von ΔTSH der Gruppe C der Hyperthyreosepatienten mit dem der euthyreoten Kontrollgruppe, was zu erwarten war.

## 4.7. Der relative TSH-Anstieg (TSH-Quotient)

Vergleicht man die Mittelwerte des relativen Prolaktinanstiegs mit denen des relativen TSH-Anstiegs, so findet man sowohl Parallelen als auch Unterschiede (siehe auch Abb. 4-8 und 4-12).
Gemeinsam ist ein signifikanter Unterschied auf dem 1%-Niveau zwischen den Gruppen A und B der Hyperthyreosepatienten auf der einen Seite und der Gruppe D der überbehandelten Hyperthyreosepatienten.
Ebenfalls gemeinsam signifikant unterschiedlich auf dem 1%-Niveau war der Mittelwert von Gruppe A zu dem der euthyreoten Kontrollgruppe. Bei QTSH auf dem 1%-Niveau, bei QP auf dem 5%-Niveau signifikant waren die Unterschiede zwischen Gruppe A und C der Hyperthyreosepatienten, sowie zwischen Gruppe A und Hypothyreose und zwischen Gruppe D der Hyperthyreosen und der euthyreoten Kontrollgruppe.
Kein signifikanter Unterschied bestand sowohl bei QTSH als auch bei QP zwischen Gruppe D und den Hypothyreosepatienten, Gruppe C und der Kontrollgruppe, sowie zwisch-




| Gruppe | | n | ♂ $\bar{x} \pm s$ | n | ♀ $\bar{x} \pm s$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hyperthyreose A | 70 | 1,01 ± 0,02 | | |
| 2 | Hyperthyreose B | 21 | 1,12 ± 0,19 | | |
| 3 | Hyperthyreose C | 40 | 7,4 ± 4,1 | | |
| 4 | Hyperthyreose D | 41 | 4,5 ± 2,9 | | |
| 5 | Hypothyreose | 33 | 5,1 ± 2,8 | | |
| 6 | Euthyreose | 43 | 7,0 ± 3,3 | 57 | 8,3 ± 4,4 |

Abb. 4-12 Relativer TSH-Anstieg QTSH der einzelnen
Tab. 4-8 Untersuchungsgruppen - Mittelwerte

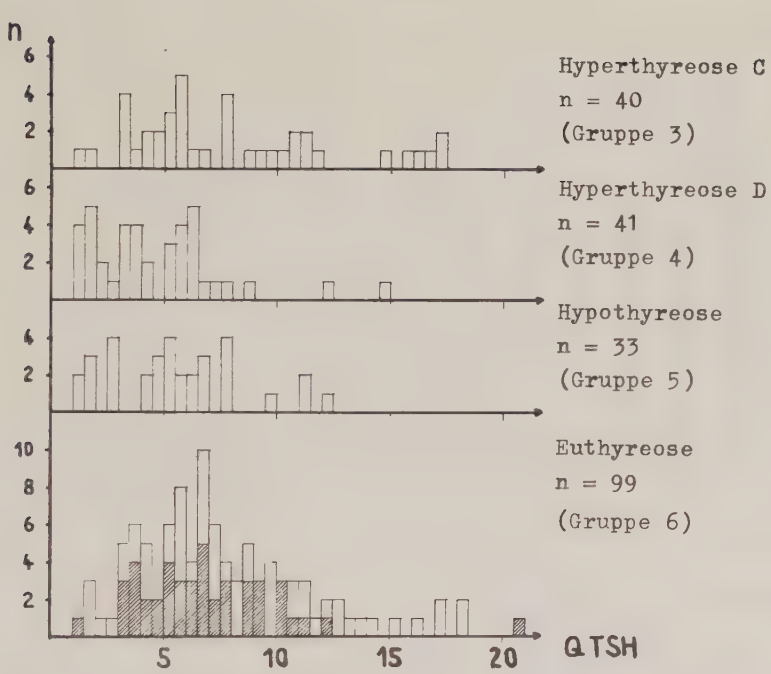



Abb. 4-13 Relativer TSH-Anstieg QTSH der einzelnen Untersuchungsgruppen - Einzelwerte Mittelwerte und Standartabweichungen siehe Tab. 4-8

en Gruppe A und B der Hyperthyreosepatienten.
Der Quotient aus basalem TSH und TSH 20 Minuten nach TRH-Stimulation lag bei Gruppe D der überbehandelten Hyperthyreosen und den Hypothyreosepatienten signifikant unter dem der Kontrollgruppe und dem der Hyperthyreosepatienten der Gruppe C, während der Mittelwert des Prolaktinquotienten der Gruppe D signifikant höher ist als der Mittelwert der Kontrollgruppe.

## 4.8. Relativer $T_3$-Uptake $RT_3U$

Ferner wurde ein paarweiser Vergleich der Mittelwerte des

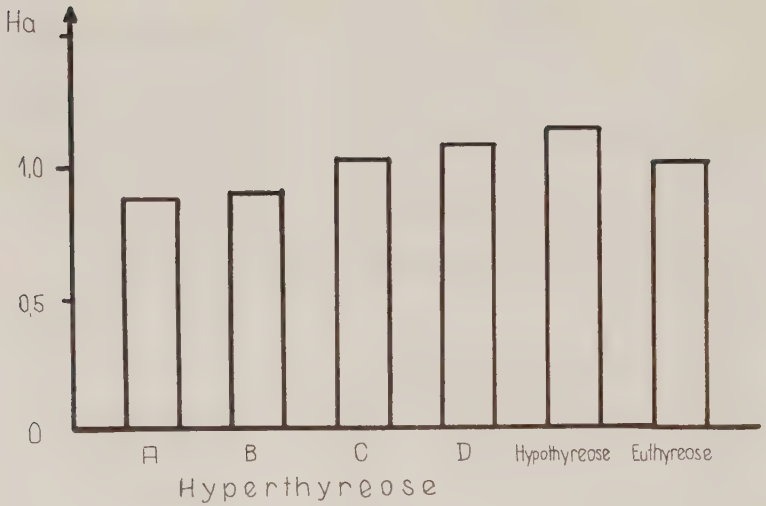



Abb. 4-14 $RT_3U$-Werte der einzelnen Untersuchungsgruppen Mittelwerte

| Gruppe-Nr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 56 | 17 | 32 | 26 | 19 | 37 |
| $\bar{x}$ | 0,88 | 0,90 | 1,04 | 1,08 | 1,14 | 1,01 |
| $s_x$ | ±0,14 | ±0,09 | ±0,15 | ±0,13 | ±0,17 | ±0,10 |

Tab. 4-9 $RT_3U$ - Mittelwerte und Standardabweichungen

$RT_3U$, einer Variation des Hamolsky-Tests, eines Maßes des Sättigungsgrades der $T_4$-Transportproteine, durchgeführt. Produziert die Schilddrüse übermäßig viel $T_4$-Hormon, so sind die Bindungsstellen des TBG, des thyroxinbindenden Globulins, zum größten Teil mit endogenen Hormonmolekülen besetzt. Gibt man dem Serum eines hyperthyreoten Patienten in vitro eine geringe Menge radioaktiv markiertes Hormon hinzu und mißt nach kurzer Inkubationszeit den Anteil der eiweißgebundenen Aktivität, so wird dieser sehr

gering sein. Umgekehrt wird das Serum eines hypothyreoten Patienten sehr viel radioaktives Hormon binden.
Erwartungsgemäß signifikant niedrig war der $RT_3U$-Wert bei Hyperthyreosepatienten der Gruppe A, jedoch auch bei Hyperthyreosepatienten der Gruppe B. Einen signifikant erhöhten $RT_3U$-Wert fand man bei den echten Hypothyreosepatienten und bei den überbehandelten Hyperthyreosepatienten, was ebenfalls zu erwarten war.
Signifikante Unterschiede der Mittelwerte auf dem 1%-Niveau bestanden zwischen Gruppe A der Hyperthyreose und Gruppe C und D, der Hypothyreose und der euthyreoten Kontrollgruppe. Ebenso zwischen Gruppe B und D der Hyperthyreosen und Gruppe B und den Hypothyreosen. Auf dem 5%-Niveau signifikant unterschiedlich waren die Mittelwerte von Hypothyreosen und Euthyreosen. Gleiches Verhalten zeigte Gruppe A und B der Hyperthyreose, Gruppe C und Euthyreose, sowie Gruppe D und Hypothyreose.

## 4.9. Zusammenhänge verschiedener Parameter untereinander

### 4.9.1. TSH-Spiegel, absoluter und relativer Prolaktinanstieg in Abhängigkeit vom $T_3$-Spiegel

Trägt man den basalen TSH-Spiegel gegen den $T_3$-Spiegel für alle Patienten aller Untersuchungsgruppen auf, so erhält man einen Zusammenhang, der als Exponentialfunktion der allgemeinen Form $TSH_0 = e^{-k(T_3 + a)}$ dargestellt werden kann. Ähnliche Zusammenhänge konnten auch für $\Delta P = f(T_3)$ und $QP = f(T_3)$ festgestellt werden.
Zur Berechnung dieser Zusammenhänge wurden die entsprechenden 304 Wertepaare aller Patienten aller Untersuchungsgruppen verwendet. Aus den $TSH_0$-Werten (bzw. $\Delta$P- und QP-Werten) kleiner $T_3$-Intervalle (insgesamt 23 Intervalle) wurden die Mittelwerte bestimmt. Diese Mittelwerte sind in den Abb. 4-15 bis 4-17 als Kästchen dargestellt. Die senkrechten Streifen geben den jeweiligen Schwankungsbereich der einzelnen TSH-($\Delta$P-, QP-) Werte im entsprechen-

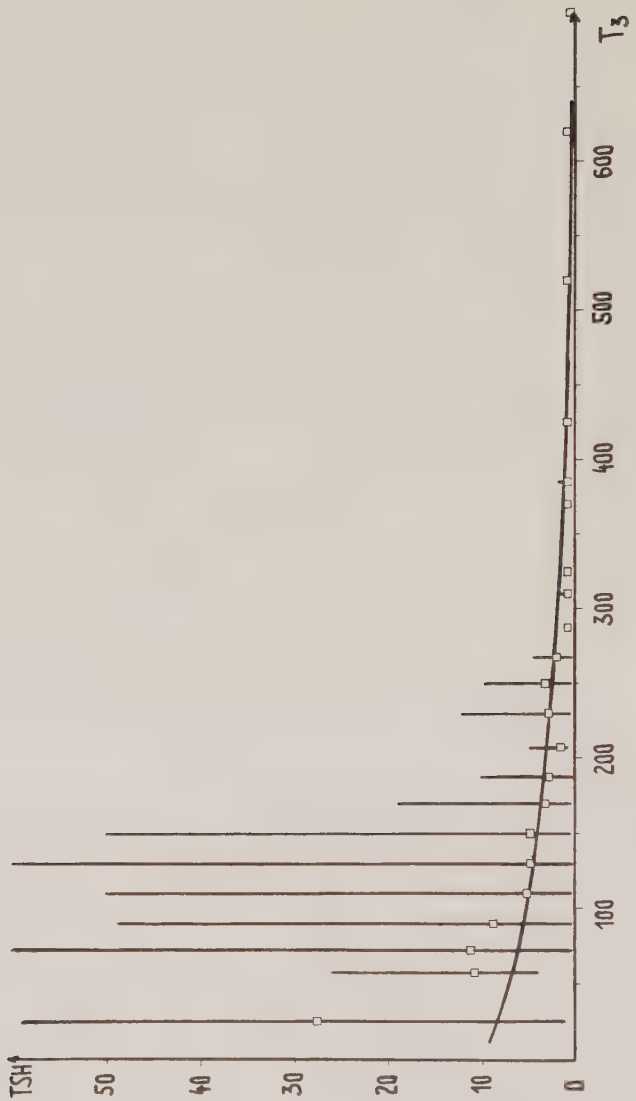



Abb. 4-15 Abhängigkeit $TSH_o = f(T_3)$

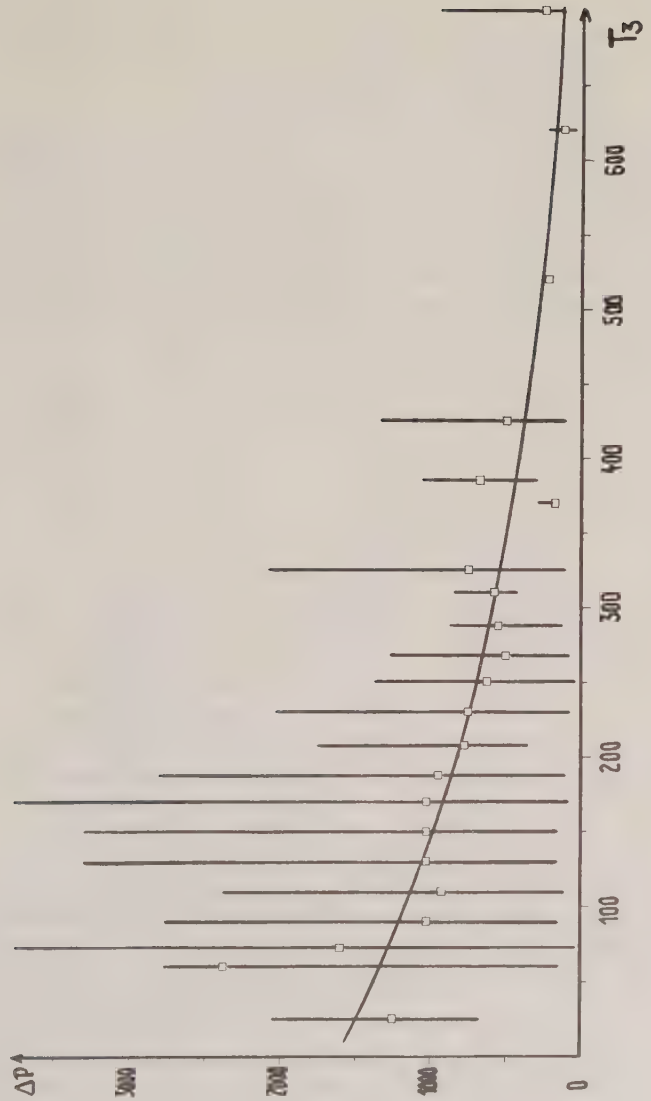



Abb. 4-16 Abhängigkeit $\Delta P = f(T_3)$

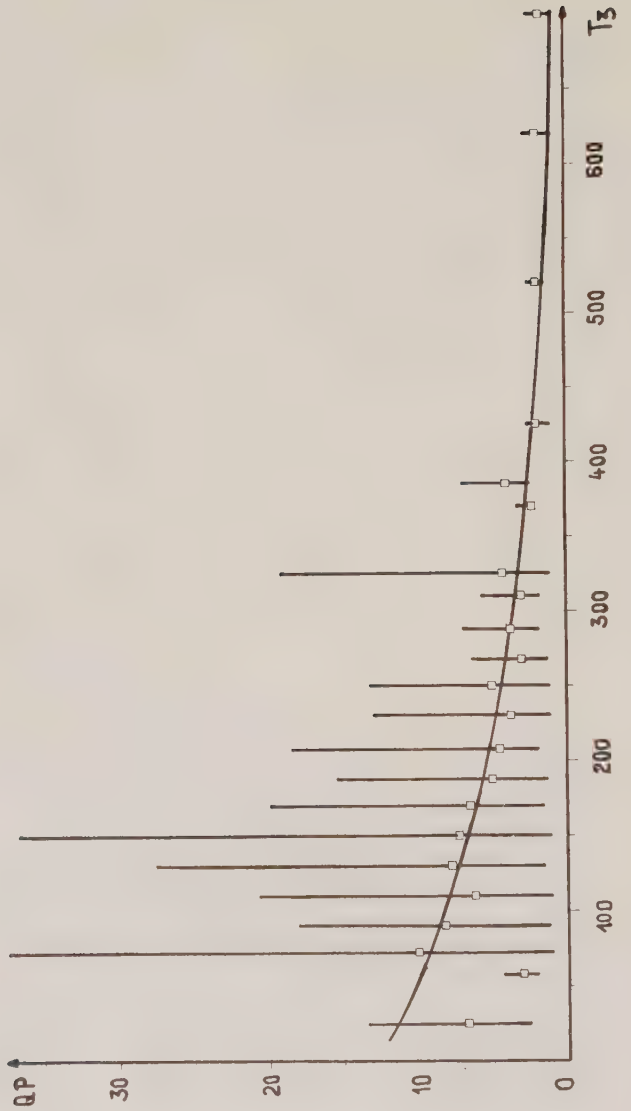



Abb. 4-17 Abhängigkeit QP = f($T_3$)

den $T_3$-Intervall an.
Aus den Wertepaaren $T_3/TSH_o$-Mittelwert ($\Delta P$-, QP-Mittelwert) wurden die Ausgleichskurven mit der allgemeinen Form $y = e^{-k(x + a)}$ berechnet und die Konstanten k und a bestimmt. Diese Funktionen wurden dann in den Abbildungen graphisch dargestellt.
Die Berechnung der Ausgleichskurven wurde durch Logarithmieren der vorgegebenen Werte in eine Berechnung von Ausgleichsgeraden überführt. Für diese durch log-Transformation erhaltenen Geraden wurden die Korrelationskoeffizienten berechnet und als "$r_{ln}$-Werte" zu den jeweiligen Ausgleichskurven angegeben, um damit ein Maß für die Übereinstimmung von vorgegebenen Wertepaaren und berechneter Kurve zu erhalten.
Folgende Zusammenhänge wurden erhalten:

| Funktion | Korrelationskoeffizient $r_{ln}$ |
|---|---|
| $TSH_o = e^{-0,0053(T_3 - 419,8)}$ | - 0,85 |
| $\Delta P = e^{-0,0033(T_3 - 2238)}$ | - 0,81 |
| $QP = e^{-0,0040(T_3 - 631,5)}$ | - 0,85 |

Tab. 4-10 Funktionen $y = f(T_3)$

Diese Zusammenhänge können auf Grund der relativ hohen Werte für die Korrelationskoeffizienten (r nach log-Transformation) als sehr wahrscheinlich gelten, allerdings muß man berücksichtigen, daß Mittelwerte zur Berechnung der Ausgleichskurven herangezogen wurden.

### 4.9.2. TSH-Spiegel, absoluter und relativer Prolaktinanstieg in Abhängigkeit vom $T_4$-Spiegel

Trägt man den basalen TSH-Spiegel gegen den $T_4$-Spiegel für alle Patienten aller Untersuchungsgruppen auf, so er-

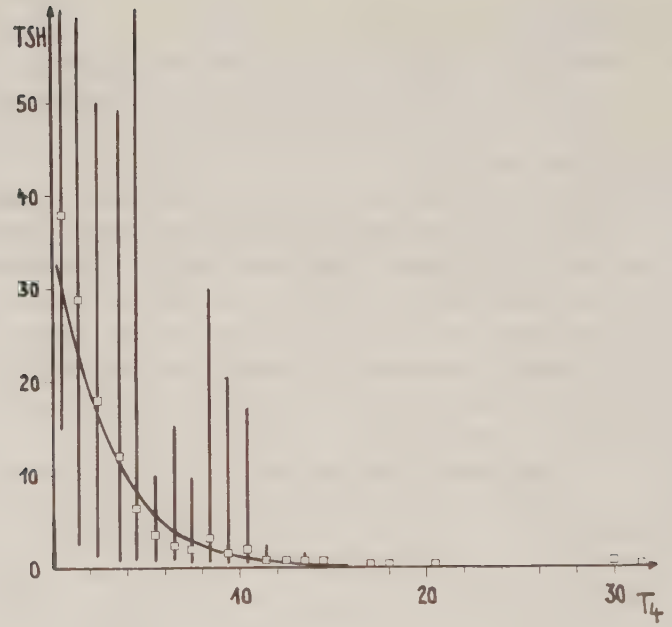



Abb. 4-18 Abhängigkeit $TSH_o = f(T_4)$

hält man ebenfalls einen Zusammenhang, der als Exponentialfunktion der allgemeinen Form $TSH_o = e^{-k(T_4 + a)}$ dargestellt werden kann. Ähnliches konnte auch für die Zusammenhänge $\Delta P = f(T_4)$ und $QP = f(T_4)$ festgestellt werden. Zur Berechnung wurde dasselbe mathematische Verfahren wie in Kapitel 4.9.1. beschrieben angewandt. Es wurden hier 20 Intervalle des Parameters $T_4$ gebildet und darin die entsprechenden Mittelwerte von $TSH_o$, $\Delta P$ und QP gebildet. Die graphische Darstellung der Abb. 4-18 bis 4-20 entspricht der der Abb. 4-15 bis 4-17.
Folgende Zusammenhänge wurden erhalten: (siehe Tab. 4-11)
Diese Zusammenhänge können gleichfalls auf Grund der guten Korrelationskoeffizienten (r nach log Transformation) als sehr wahrscheinlich gelten, mit der Einschränkung, daß die Berechnung der Ausgleichskurven auf Mittelwerten

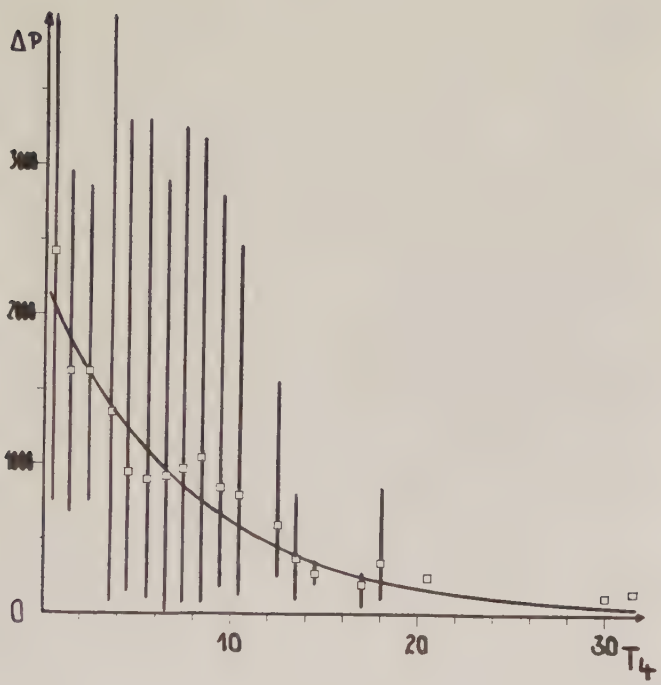



Abb. 4-19 Abhängigkeit $\Delta P = f(T_4)$

| Funktion | Korrelations-koeffizient $r_{ln}$ |
|---|---|
| $TSH_o = e^{-0,331(T_4 - 10,8)}$ | - 0,73 |
| $\Delta P = e^{-0,128(T_4 - 60,2)}$ | - 0,91 |
| $QP = e^{-0,078(T_4 - 30,7)}$ | - 0,93 |

Tab. 4-11 Funktionen $y = f(T_4)$

beruht.

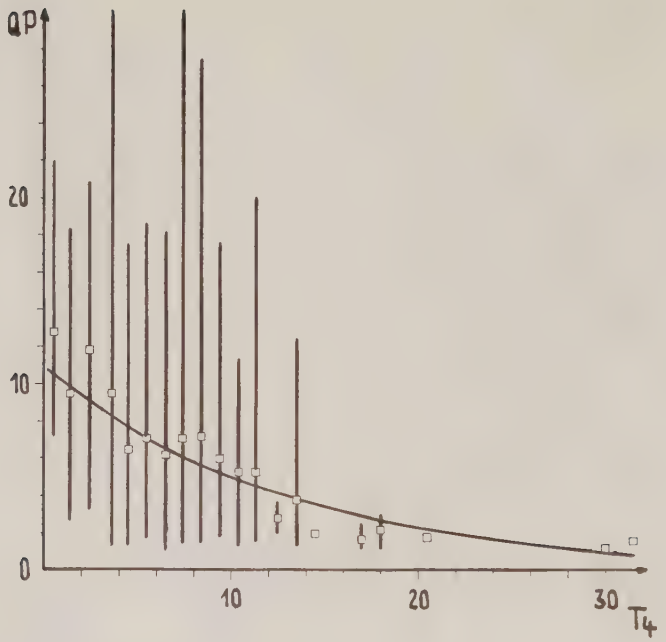



Abb. 4-20 Abhängigkeit QP = f($T_4$)

4.9.3. Lineare Abhängigkeiten

Für folgende Abhängigkeiten einzelner Parameter untereinander bei den einzelnen Untersuchungsgruppen wurde der Korrelationskoeffizient bestimmt, um eventuelle lineare Zusammenhänge festzustellen:

$$TSH_o = f(P_o)$$
$$TSH_o = f(QP)$$
$$\Delta P = f(P_o)$$
$$QP = f(P_o)$$
$$\Delta TSH = f(TSH_o)$$

Die Korrelationskoeffizienten der hier angegebenen Be-

ziehungen sind für die einzelnen Untersuchungsgruppen in Tabelle 4-12 angegeben.

| Funktion | Untersuchungsgruppe | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| $TSH_o = f(P_o)$ | 0,14 | -0,17 | -0,14 | 0,46 | 0,32 | -0,10 |
| $TSH_o = f(QP)$ | 0,23 | -0,25 | -0,06 | 0,46 | 0,41 | 0,03 |
| $\Delta P = f(P_o)$ | 0,23 | 0,22 | 0,59 | 0,24 | 0,02 | 0,11 |
| $QP = f(P_o)$ | -0,25 | -0,36 | -0,14 | -0,21 | -0,48 | -0,35 |
| $\Delta TSH = f(TSH_o)$ | -0,07 | 0,54 | 0,75 | -0,22 | -0,18 | 0,66 |

Tab. 4-12 Korrelationskoeffizienten für Zusammenhänge von verschiedenen Parametern in den einzelnen Untersuchungsgruppen

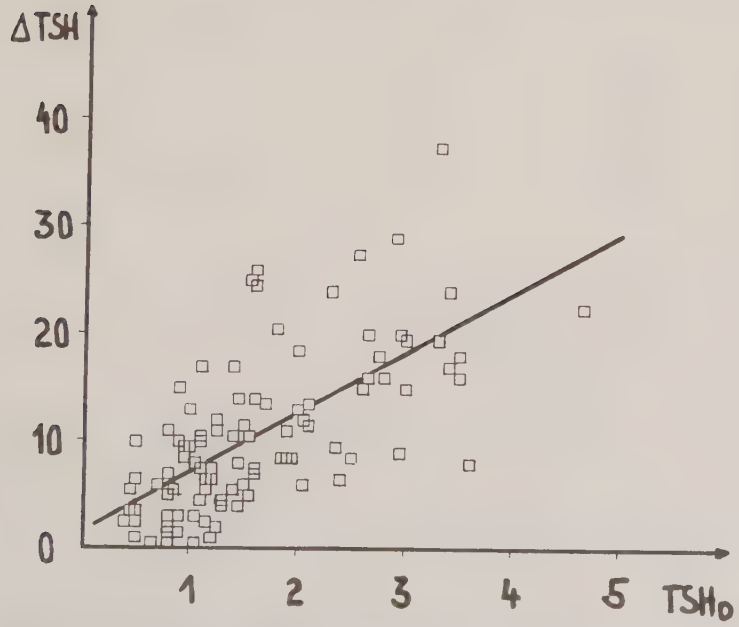



Abb. 4-21 $\Delta TSH = f(TSH_o)$, euthyreote Kontrollgruppe ($r = 0,66$)

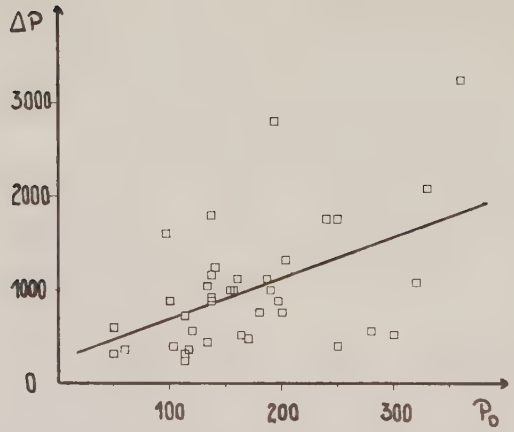



Abb. 4-22 $\Delta P = f(P_o)$, Gruppe C Hyperthyreose
($r = 0{,}59$)

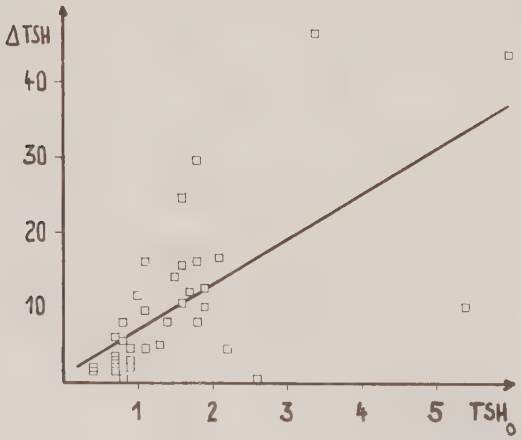



Abb. 4-23 $\Delta TSH = f(TSH_o)$, Gruppe C Hyperthyreose
($r = 0{,}75$)

Für die meisten Funktionen konnte keine lineare Abhängigkeit der Parameter voneinander festgestellt werden.

Für die Abhängigkeit des absoluten Prolaktinanstiegs vom basalen Prolaktinspiegel konnte bei der Gruppe C der Hyperthyreosepatienten, ebenso wie für die Abhängigkeit des absoluten TSH-Anstiegs vom basalen TSH-Spiegel bei der Gruppe C der Hyperthyreosepatienten ein linearer Zusammenhang festgestellt werden.
Ein weiterer linearer Zusammenhang scheint zwischen dem absoluten TSH-Anstieg und dem basalen TSH-Spiegel bei der euthyreoten Kontrollgruppe zu bestehen.
Für diese Zusammenhänge wurden jeweils die Ausgleichsgeraden berechnet. Es wurde gefunden:

Gruppe C Hyperthyreose:

$$\Delta P = 4{,}44\ P_o + 245$$
$$r = 0{,}59$$

$$\Delta TSH = 6{,}1\ TSH_o + 0{,}7$$
$$r = 0{,}75$$

Euthyreote Kontrollgruppe:

$$\Delta TSH = 5{,}4\ TSH_o + 1{,}8$$
$$r = 0{,}66$$

Diese Zusammenhänge sind in Abb. 4-21 bis 4-23 graphisch dargestellt.

### 4.9.4. Vergleich des relativen Prolaktinanstiegs in Abhängigkeit vom basalen Prolaktinspiegel mit dem relativen TSH-Anstieg in Abhängigkeit vom basalen TSH-Spiegel

Die Funktionen $QP = f(P_o)$ und $QTSH = f(TSH_o)$ wurden bei den einzelnen Untersuchungsgruppen auf einen Zusammenhang der allgemeinen Form $y = 1 + e^{-k(x + a)}$ untersucht.
Wieder wurde, wie in Kapitel 4.9.1. (Seite 37) beschrieben, die Mittelwerte kleiner $P_o$- bzw. $TSH_o$-Intervalle zur Berechnung der Kurven herangezogen.
Da die Berechnung der Kurven durch Logarithmieren wieder auf eine Berechnung von Ausgleichsgeraden überführt wur-

de, konnten für diese durch log-Transformation entstandenen Ausgleichsgeraden die Korrelationskoeffizienten angegeben werden. Sie wurden wieder als "$r_{ln}$-Werte" zu den einzelnen Kurven angegeben, um ein Maß für die Übereinstimmung von vorgegebenen Wertepaaren und berechneten Kurven zu erhalten.
Es zeigte sich, daß sich die beiden Abhängigkeiten QP = $f(P_o)$ und QTSH = $f(TSH_o)$ bei den meisten Untersuchungsgruppen parallel verhalten und durch Exponentialfunktionen der allgemeinen Form $y = 1 + e^{-k(x + a)}$ recht gut beschrieben werden können.
Die $r_{ln}$-Werte sind in Tab. 4-13, die berechneten Exponentialfunktionen in Tab. 4-14 und 4-15 angegeben.

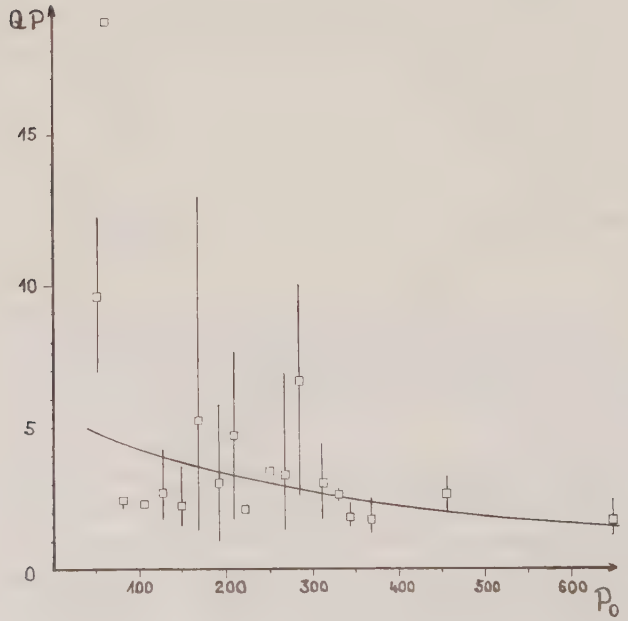



Abb. 4-24 QP = $f(P_o)$, Gruppe A Hyperthyreose

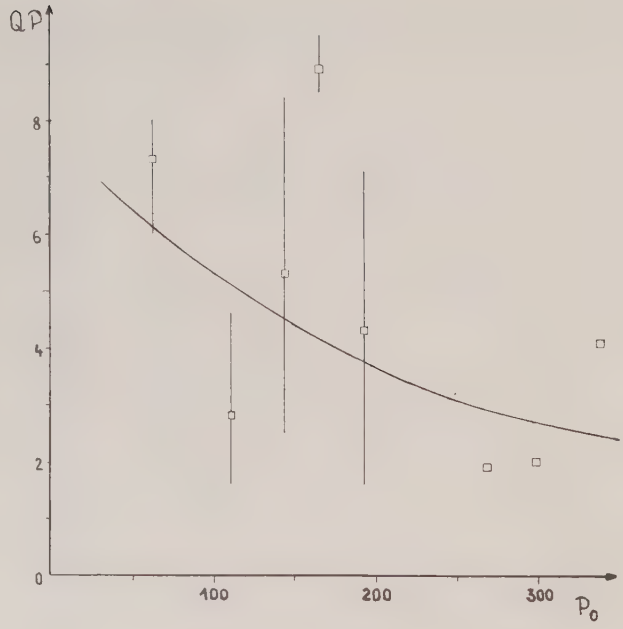



Abb. 4-25 QP = f($P_0$),
Gruppe B Hyperthyreose

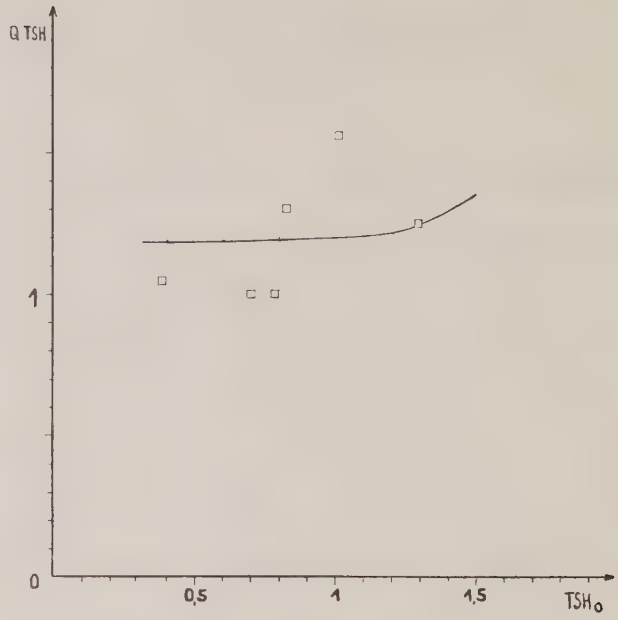



Abb. 4-26 QTSH = f($TSH_0$),
Gruppe B Hyperthyreose

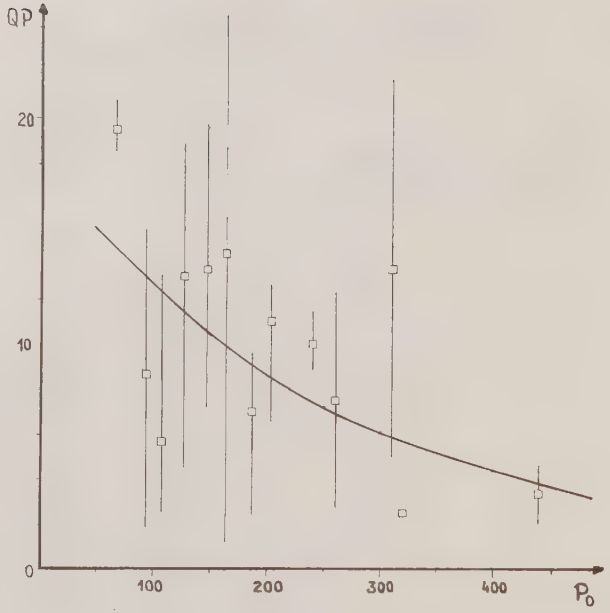



Abb. 4-27 QP = f($P_0$),
Gruppe D Hyperthyreose

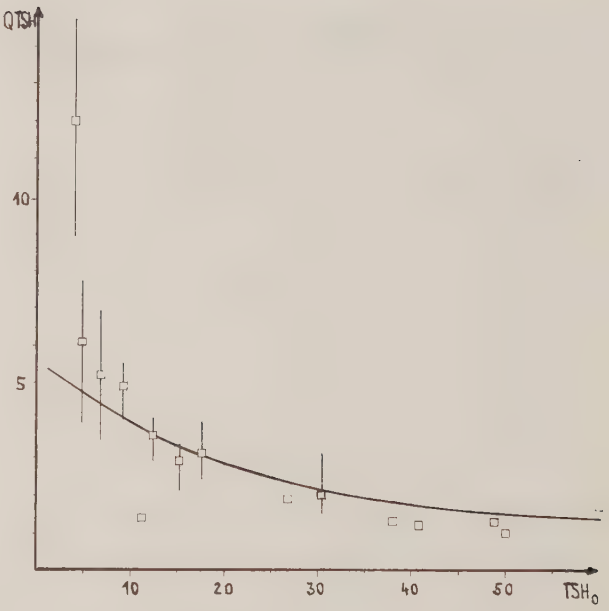



Abb. 4-28 QTSH = f($TSH_0$),
Gruppe D Hyperthyreose

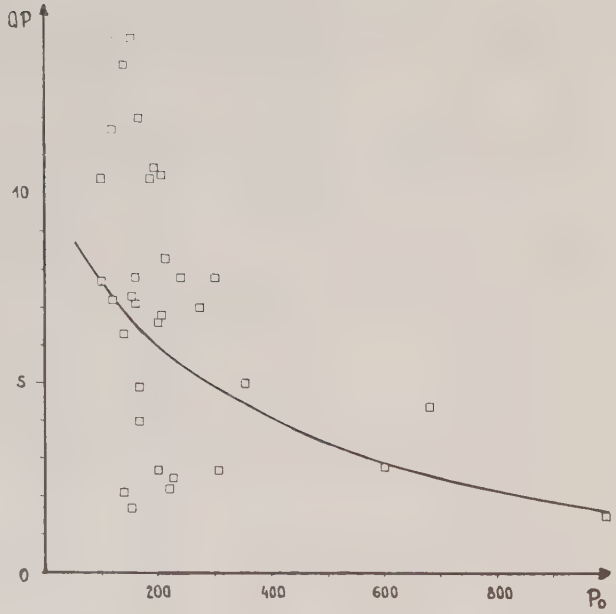



Abb. 4-29 QP = f($P_o$),
Hypothyreosepatienten

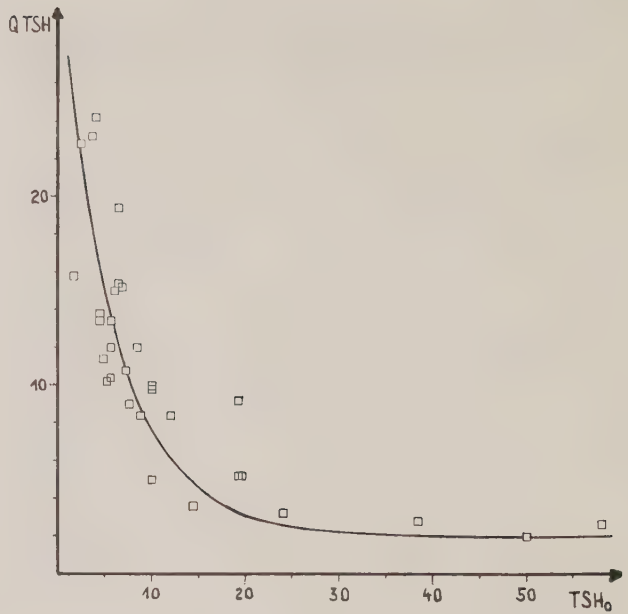



Abb. 4-30 QTSH = f($TSH_o$),
Hypothyreosepatienten

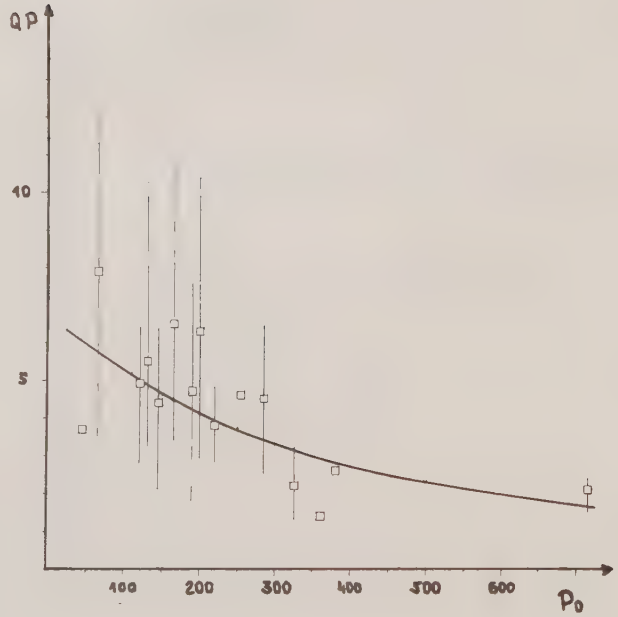



Abb. 4-31 QP = $f(P_0)$,
euthyreote Patienten - männlich

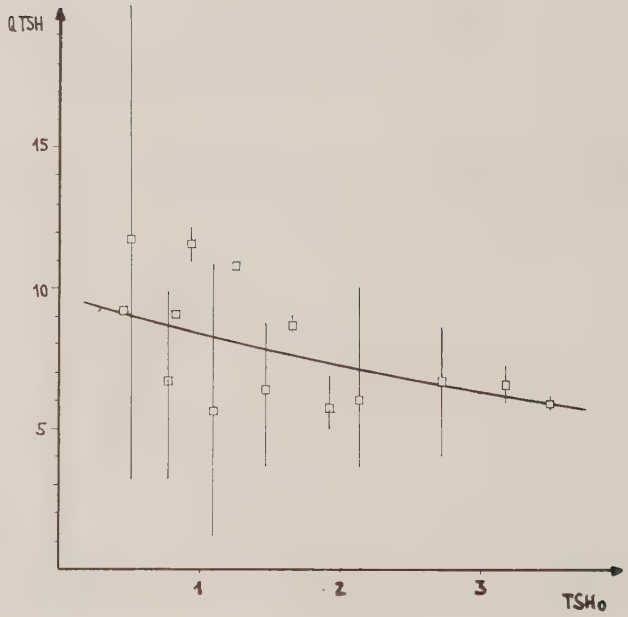



Abb. 4-32 QTSH = $f(TSH_0)$,
euthyreote Patienten - männlich

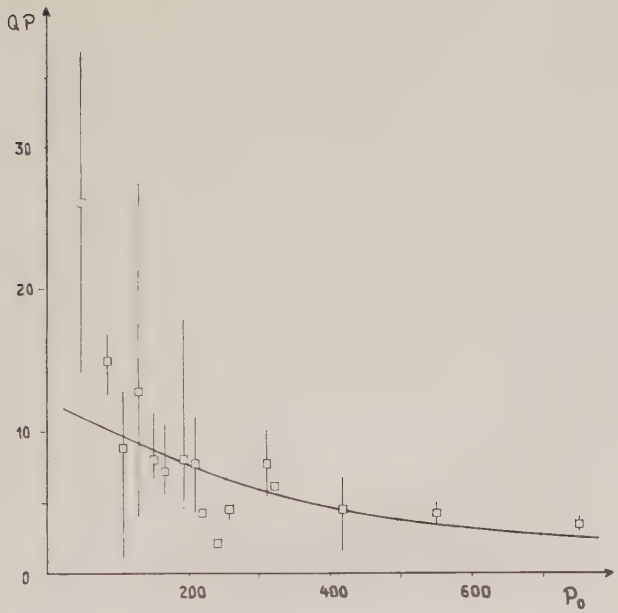



Abb. 4-33 QP = f($P_o$), euthyreote Patienten - weiblich

| Gruppe | | QP = f($P_o$) | QTSH = f($TSH_o$) |
|---|---|---|---|
| Hyperthyreose A | | - 0,53 | - 0,17 |
| Hyperthyreose B | | - 0,56 | + 0,57 |
| Hyperthyreose C | | - 0,28 | - 0,15 |
| Hyperthyreose D | | - 0,51 | - 0,78 |
| Hypothyreose | | - 0,49 | - 0,76 |
| Euthyreose | ♂ | - 0,69 | - 0,59 |
| | ♀ | - 0,65 | - 0,18 |
| Alle Unter- | ♂ | - 0,77 | - 0,07 |
| suchungsgruppen | ♀ | - 0,86 | - 0,81 |

Tab. 4-13 $r_{ln}$-Werte der berechneten Funktionen

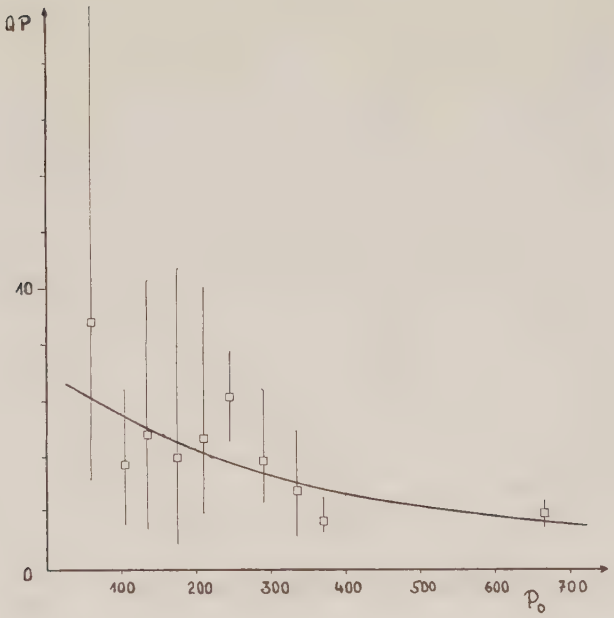



Abb. 4-34 QP = $f(P_o)$, Patienten aller Untersuchungsgruppen - männlich

| Gruppe | | Funktion |
|---|---|---|
| Hyperthyreose A | | $QP = 1 + e^{-0,0031(P_o - 485)}$ |
| Hyperthyreose B | | $QP = 1 + e^{-0,0046(P_o - 419)}$ |
| Hyperthyreose C | | --- |
| Hyperthyreose D | | $QP = 1 + e^{-0,0042(P_o - 683)}$ |
| Hypothyreose | | $QP = 1 + e^{-0,0025(P_o - 852)}$ |
| Euthyreose | ♂ | $QP = 1 + e^{-0,0030(P_o - 577)}$ |
| | ♀ | $QP = 1 + e^{-0,0027(P_o - 897)}$ |
| Alle Unter- | ♂ | $QP = 1 + e^{-0,0028(P_o - 569)}$ |
| suchungsgruppen | ♀ | $QP = 1 + e^{-0,0026(P_o - 845)}$ |

Tab. 4-14 Exponentialfunktionen QP = $f(P_o)$

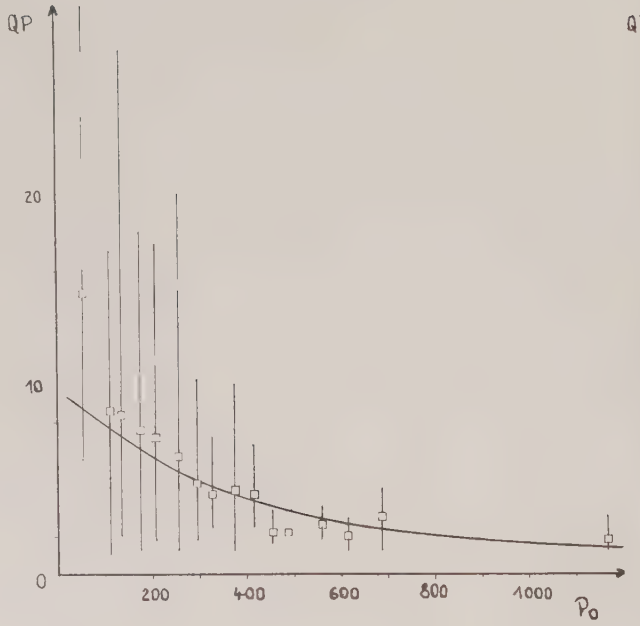



Abb. 4-35 QP = f($P_o$), Patienten aller Untersuchungsgruppen - weiblich

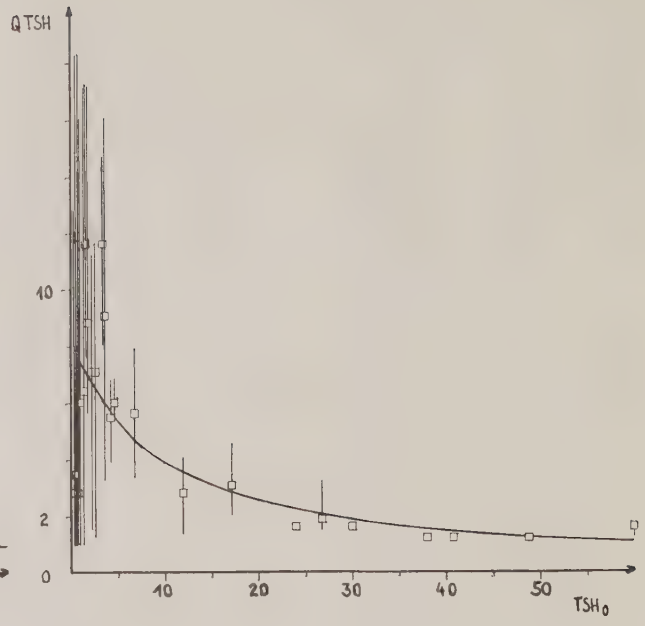



Abb. 4-36 QTSH = f($TSH_o$), Patienten aller Untersuchungsgruppen - weiblich

| Gruppe | | Funktion |
|---|---|---|
| Hyperthyreose A | | --- |
| Hyperthyreose B | | $QTSH = 1 + e^{+ 7,25(TSH_o - 1,71)}$ |
| Hyperthyreose C | | --- |
| Hyperthyreose D | | $QTSH = 1 + e^{-0,0047(TSH_o - 32,3)}$ |
| Hypothyreose | | $QTSH = 1 + e^{-0,166(TSH_o - 16,2)}$ |
| Euthyreose | ♂ | $QTSH = 1 + e^{-0,165(TSH_o - 13,1)}$ |
| | ♀ | --- |
| Alle Unter- | ♂ | --- |
| suchungsgruppen | ♀ | $QTSH = 1 + e^{-0,059(TSH_o - 28,0)}$ |

Tab. 4-15 Exponentialfunktionen $QTSH = f(TSH_o)$

Die Funktionen sind in den Abb. 4-24 bis 4-36 graphisch dargestellt. Abgebildet wurden nur Funktionen mit $|r_{ln}| \geq 0,5$.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluß der Schilddrüsenhormone auf den Prolaktinspiegel im Serum vor und nach Stimulation mit TRH untersucht und zwar bei Patienten mit verschiedenen Schilddrüsenfunktionsstörungen. Die Hyperthyreosepatienten wurden in vier Gruppen unterteilt. Gruppe A umfaßte Patienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellage, also mit erhöhtem $T_3$- und/oder $T_4$-Spiegel, sowie mit supprimiertem TSH-Spiegel, welcher auch nach TRH-Stimulation nicht anstieg. Gruppe B enthielt Patienten mit einem Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich, jedoch mit supprimiertem TSH, welches auch auf TRH-Gabe hin unterdrückt blieb. Gruppe C umfaßte ehemalige Hyperthyreosepatienten, die durch Behandlung eine euthyreote Stoffwechsellage erlangt hatten und deren TSH-Spiegel vor und nach TRH-Stimulation im Normbereich lag. Gruppe D enthielt überbehandelte Hyperthyreosepatienten, die eine hypothyreote Stoffwechsellage aufwiesen, deren Schilddrüsenhormonspiegel ($T_3$ und/oder $T_4$) stark erniedrigt war und deren TSH-Spiegel wie bei Patienten mit primärer Hypothyreose stark erhöht war. Ferner wurden Patienten mit primärer Hypothyreose, sowie eine euthyreote Kontrollgruppe untersucht.

Bei allen Patienten wurde der basale Prolaktinspiegel sowie der Prolaktinanstieg 20 Minuten nach Stimulation mit 400 µg TRH bestimmt.
In der Literatur wird mehrfach beschrieben, daß TRH einen deutlichen und raschen Prolaktinanstieg erzeugt (34, 35, 36, 37, 38, 39). Da die geringste TRH-Konzentration, welche in der Lage ist, einen Anstieg von TSH im Serum zu bewirken, auch den Prolaktinspiegel steigert, wurde gefordert, daß TRH auch unter physiologischen Bedingungen die Freisetzung von TSH und Prolaktin stimuliert (18). Es ist jedoch umstritten, ob TRH ein Prolaktin-releasing-Hormon ist (52, 53). Die tägliche Prolaktin- und TSH-Ausschüttung verläuft zeitlich und individuell sehr ver-

schieden; auch gibt es verschiedene Situationen, die zwar mit einer erhöhten Prolaktinfreisetzung, nicht jedoch mit einer TSH-Freisetzung einhergehen, wie z.B. Stress, Säugen und die Zufuhr von Katecholaminen, Serotonin und Östrogen (42). Dagegen wird vermutet, daß TRH den Prolaktin-releasing-Faktor (PRF) strukturell ähnlich sein könnte, da es in der Lage ist, sehr rasch größere Mengen von Prolaktin aus der Hypophyse freizusetzen (54). Die Hypothese, daß TRH eine physiologische Rolle bei der Prolaktinsekretion spielt (52, 53, 55), wird unterstützt durch die Existenz eines Syndroms, bei welchem Galaktorrhoe in Verbindung mit primärer Hypothyreose auftritt (53, 55, 56), sowie der häufigen Verknüpfung von Hypothyreose mit Amenorrhoe und Galaktorrhoe, einem Syndrom vom Chiari-Frommel-Typ (55, 57, 58).

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich für den basalen Prolaktinspiegel kein signifikanter Unterschied zwischen Hyperthyreosepatienten, Hypothyreosepatienten und der Kontrollgruppe. Der basale Prolaktinspiegel zeigte sehr starke individuelle Schwankungen und wies eine große Streubreite auf. In allen Gruppen lag der basale Prolaktinspiegel bei weiblichen Probanden deutlich über dem der Männer, unabhängig vom Schilddrüsenfunktionszustand. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu Untersuchungen von Rutlin et. al. (19), der keine Differenz des basalen Prolaktinspiegels zwischen Männern und geschlechtsreifen Frauen fand.
Bei männlichen Probanden zeigte sich eine Differenz im basalen Prolaktinspiegel zwischen Hyperthyreose- und Hypothyreosepatienten; und zwar lag der Prolaktinspiegel bei Hypothyreosepatienten höher als bei Hyperthyreosepatienten. Auf eine statistische Auswertung dieses Sachverhalts mußte jedoch auf Grund einer zu geringen Anzahl an männlichen Probanden in den einzelnen Untersuchungsgruppen verzichtet werden. Es wird mehrfach beschrieben (53, 55), daß bei einigen Fällen von kongenitalem Myxödem, sowie beim Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom erhöhte basale

Prolaktinspiegel vorliegen, jedoch zeigten auch in diesen Untersuchungen mehr Individuen als erwartet überhöhte Prolaktinspiegel. Andere Untersuchungen (59) beschreiben zwar bei allen Hypothyreosepatienten deutlich erhöhte TSH-Serumkonzentrationen, dagegen einen Prolaktinspiegel im Normbereich.

Der basale Prolaktinspiegel wies eine deutliche Altersabhängigkeit auf mit einem Maximum im geschlechtsreifen Alter, sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen, wobei nur die euthyreote Kontrollgruppe untersucht wurde (Abb. 4-3, Tab. 4-2). Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu Aussagen von Döhler und Wuttke (16), Lee et al. (17) und Frantz (18), die Altersunabhängigkeit des Prolaktinspiegels beschreiben. Mit der vorliegenden Untersuchung übereinstimmend fand Rutkin et al. (19) dagegen bei Frauen in der Postmenopause deutlich niedrigere Prolaktinspiegel, als bei Frauen im fertilen Alter.

Der Prolaktinspiegel 20 Minuten nach Stimulation mit TRH zeigte, im Gegensatz zum basalen Prolaktinspiegel, einen auf dem 1%-Niveau signifikanten Unterschied zwischen den Hyperthyreosepatienten der Gruppen A und B, denen ein supprimierter TSH-Spiegel gemeinsam ist, und den überbehandelten Hyperthyreosepatienten der Gruppe D, die eine hypothyreote Stoffwechsellage aufwiesen. Interessant ist dabei, daß Gruppe A und B der Hyperthyreosepatienten nahezu denselben niedrigen Prolaktinspiegel nach Stimulation aufwiesen, obwohl bei Gruppe B im Gegensatz zu Gruppe A der Schilddrüsenhormonspiegel nach Behandlung im Normbereich lag. Beiden Gruppen gemeinsam war jedoch ein kaum meßbar geringer TSH-Spiegel, der auch auf TRH-Stimulation nicht ansprach. Es ist mehrfach beschrieben worden, daß die Prolaktinantwort auf TRH-Stimulation bei Hyperthyreosepatienten aufgehoben bis sichtbar abgeschwächt ist (35, 43, 44, 53). Diese Aussage stimmt mit den vorliegenden Ergebnissen grob überein. Es besteht bei Hyperthyreosepatienten eine Diskrepanz zwischen dem basalen

TSH- und dem basalen Prolaktinspiegel, sowie in der Stimulierbarkeit von TSH und Prolaktin durch TRH. Sowohl bei Gruppe A, als auch bei Gruppe B der Hyperthyreosepatienten, lag ein kaum meßbar geringer TSH-Spiegel vor, der auch nach TRH-Gabe vollständig supprimiert blieb. Der basale Prolaktinspiegel unterschied sich dagegen nicht signifikant von dem der euthyreoten und hypothyreoten Patienten. Nach TRH-Stimulation fand sich auch bei Hyperthyreosepatienten ein deutlicher Anstieg des Prolaktinspiegels, der zwar geringer ausfiel, als bei den Hypothyreosepatienten, sich aber nicht signifikant von dem der euthyreoten Kontrollgruppe unterschied.
Ebenfalls war festzustellen, daß der Prolaktinspiegel auf TRH-Stimulation in allen untersuchten Gruppen bei den Frauen signifikant höher ausfiel, als bei den männlichen Probanden. Dieses Ergebnis stimmt mit Untersuchungen von Onishi et al. (60, 61) überein, der bei Frauen eine gegenüber Männern verstärkte Prolaktinantwort auf TRH beschreibt.

Interessant ist der absolute Prolaktinanstieg, die Differenz zwischen basalem Prolaktinspiegel und maximalem Prolaktinanstieg nach TRH-Gabe, wobei weitere signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen auftraten. Übereinstimmend mit dem Prolaktinspiegel nach Stimulation fand sich auch hier ein auf dem 1%-Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Hyperthyreosepatienten von Gruppe A und B, sowie den überbehandelten Hyperthyreosepatienten der Gruppe D mit hypothyreoter Stoffwechsellage. Ebenfalls auf dem 5%-Niveau, signifikant war der Unterschied zwischen den Hyperthyreosen Gruppe A und den primären Hypothyreosen, sowie zwischen der Hyperthyreosegruppe A und der euthyreoten Kontrollgruppe. Nahezu gleich große Prolaktinantwort auf TRH-Stimulation zeigten die Hyperthyreosepatienten von Gruppe A und B, wobei jedoch die Patienten der Gruppe B nach Behandlung Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich auf-

wiesen, während bei Patienten der Gruppe A erhöhte $T_3$- und $T_4$-Spiegel vorlagen. Beiden Gruppen gemeinsam ist dagegen ein auch nach TRH-Stimulation supprimierter TSH-Spiegel. Nach diesem Ergebnis scheint der Prolaktinspiegel weniger vom Schilddrüsenhormonspiegel abhängig zu sein, als vielmehr an die TSH-Sekretion gekoppelt zu sein.

Den höchsten Prolaktinanstieg zeigten die überbehandelten Hyperthyreosepatienten der Gruppe D, die erniedrigte $T_3$- und $T_4$-Spiegel und einen deutlich erhöhten TSH-Spiegel aufwiesen. Die Patienten mit primärer Hypothyreose zeigten ebenfalls einen deutlichen Prolaktinanstieg, der signifikant höher als bei den Hyperthyreosepatienten war. Ein erniedrigter $T_3$- und/oder $T_4$-Spiegel scheint also mit einer Vergrößerung des Prolaktinanstiegs nach TRH-Stimulation einherzugehen.

Nach Malarkey et al. (62) ist es wahrscheinlich, daß Schilddrüsenhormone bei der Prolaktinfreisetzung eine Rolle spielen. In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen zeigten hypothyreote Patienten mit erniedrigtem $T_3$- oder $T_4$-Spiegel eine erhöhte durch TRH induzierte Prolaktinfreisetzung, während hyperthyreote Patienten mit erhöhtem $T_3$- und $T_4$-Spiegel eine Hemmung der TRH induzierten Prolaktinfreisetzung aufwiesen. Um die Rolle der Schilddrüsenhormone auf die Prolaktinsekretion beim Menschen zu bestimmen, wurde von Malarkey et al. (62) der Prolaktinspiegel vor und nach langdauernder Gabe von Schilddrüsenhormonen ($T_4$) gemessen, und zwar bei gesunden Frauen sowie bei Frauen mit verschiedenen endokrinen Störungen. Das Ergebnis war, daß exogenes $T_4$ die 24-Stunden Prolaktinsekretion nicht beeinflußte.

Rapoport et al. (63) dagegen berichten, daß sowohl endogenes wie exogenes Schilddrüsenhormon die TSH- und die Prolaktinantwort auf TRH unterdrückt. TSH reagiert jedoch auf den inhibitorischen Effekt des Schilddrüsenhormons sensitiver als Prolaktin, da die TSH-Antwort auf TRH-Gabe frühzeitiger und vollständiger supprimiert ist.

Die Erkenntnis, daß TRH die Prolaktinsekretion genauso stimuliert wie die TSH-Sekretion (35, 36, 37, 64, 65), führte zu einer Reihe von Untersuchungen über die Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf die Prolaktinfreisetzung (43, 44, 52, 63, 66, 67, 68, 69). Wartofsky et al. (70) verabreichte im Rahmen einer Kurzzeitstudie 3 Tage lang $T_3$-Hormone, jedoch wurde die Prolaktinantwort auf TRH wie auch schon in früheren Studien beschrieben nicht abgeschwächt (63, 66). Die Unterdrückung der Prolaktinantwort auf TRH bei Hypothyreosepatienten mit langdauernder Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist jedoch offensichtlich (43, 44, 64, 66). Bei gesunden Patienten war die Prolaktinantwort auf TRH-Stimulation nach langdauernder $T_3$- Applikation geringfügig supprimiert (43), in Kurzzeitstudien jedoch unverändert (52). Es hatte sich gezeigt, daß ein akuter Anstieg von $T_3$ oder $T_4$ nicht ausreicht, um die Sekretion von TSH und Prolaktin auf TRH-Gabe zu unterdrücken (63). Es ist zu fordern, daß eine signifikante Erhöhung des $T_3$-Spiegels für annähernd 48 Stunden nötig ist, um eine Supprimierung von TSH und Prolaktin zu erreichen.

Die Hyperthyreosepatienten der vorliegenden Untersuchung wiesen völlig unterschiedliche Schilddrüsenhormonspiegel auf, und es ist somit interessant zu sehen, wie die Prolaktinantwort auf TRH-Gabe erfolgte.

Die Hyperthyreosepatienten mit deutlich erhöhtem $T_3$- und $T_4$-Spiegel zeigten mit im Mittel 557 µE/ml den geringsten Prolaktinanstieg. Ein ebenfalls niedriger Prolaktinanstieg (im Mittel 590 µE/ml) fand sich bei den behandelten Hyperthyreosepatienten der Gruppe B, deren Schilddrüsenhormonspiegel bereits im Normbereich lag, deren TSH-Spiegel aber noch supprimiert war. Die Prolaktinantwort auf TRH-Gabe ist also bei Hyperthyreosepatienten deutlich abgeschwächt, wobei die Minderung der Prolaktinsekretion mit der supprimierten TSH-Sekretion parallel zu verlaufen scheint.

Ein im Vergleich zu den Hyperthyreosepatienten der Gruppe

A signifikant höherer Prolaktinanstieg (im Mittel 1161 µE/ml) zeigten dagegen die Hyperthyreosepatienten der Gruppe C, die durch Behandlung eine euthyreote Stoffwechsellage mit einem TSH- und Schildrüsehormonspiegel im Normbereich aufwiesen.
Mit Abstand den höchsten Prolaktinanstieg (im Mittel 1540 µE/ml) nach TRH-Stimulation zeigten die überbehandelten Hyperthyreosepatienten der Gruppe D, die in eine hypothyreote Stoffwechsellage abgeglitten waren. Ihr Schilddrüsenhormonspiegel war stark erniedrigt, der TSH-Spiegel wie bei Patienten mit primärer Hypothyreose erhöht. Ebenfalls stark erhöht war die Prolaktinantwort auf TRH bei Patienten mit primärer Hypothyreose (im Mittel 1178 µE/ml), wobei der Prolaktinanstieg im Vergleich zu den Hyperthyreosepatienten der Gruppe A signifikant höher ausfiel. Erniedrigte Schilddrüsenhormone scheinen also mit erhöhter Prolaktinantwort auf TRH-Stimulation gekoppelt zu sein.
Mit 998 µE/ml im Mittel nahm der Prolaktinanstieg der euthyreoten Kontrollgruppe erwartungsgemäß eine Zwischenstellung ein; er lag signifikant höher als bei Hyperthyreosepatienten, und signifikant niedriger als bei hypothyreoten Patienten.

Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen von Malarkey et al. (62) überein. Hypothyreosepatienten mit erniedrigtem $T_3$- und/oder $T_4$-Spiegel zeigten eine vermehrte TRH induzierte Prolaktinfreisetzung, während erhöhte $T_3$- und $T_4$-Spiegel bei Hyperthyreosepatienten mit einer Minderung der TRH induzierten Prolaktinsekretion einhergingen (35, 44). Die Menge der leicht freisetzbaren Prolaktinvorräte waren bei Patienten mit primärer Hypothyreose signifikant höher als bei gesunden Kontrollpersonen. Dies stimmt mit Beobachtungen überein, daß der durch TRH stimulierte Prolaktinspiegel bei primärem Hypothyreoidismus erhöht ist, und bei lang andauernder Behandlung mit Schilddrüsenhormonen auf den Normalwert zu-

rückgeht (43, 44, 64, 66). Damit übereinstimmend zeigten in der vorliegenden Untersuchung Hyperthyreosepatienten, die durch Behandlung eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht hatten, denselben Prolaktinanstieg auf TRH-Gabe wie die Probanden der gesunden Kontrollgruppe.

Nach Wartofsky et al. (70) beträgt die geschätzte Prolaktinproduktion bei Hypothyreosepatienten 140 % des Wertes von normalen Patienten, während die totale TSH-Produktion 1 000 % des Wertes von normalen Personen ausmacht. Diese Beobachtung macht es wahrscheinlich, daß die Hyperplasie von Prolaktin produzierenden Zellen bei Hypothyreose nicht in demselben Ausmaß vorkommt, wie die bekannte Hyperplasie der thyrotrophen Zellen. Diese Schätzung des leicht freisetzbaren Gehalts der Hypophyse an TSH und Prolaktin stimmt mit direkten, an der Hypophyse durchgeführten Analysen für TSH (71, 72, 73) und Prolaktin (74, 75) überein. Sowohl endogene als auch exogene Schilddrüsenhormone unterdrücken die TSH- und Prolktinantwort auf Stimulation mit TRH, jedoch reagiert TSH sensibler als Prolaktin auf den inhibierenden Effekt von $T_3$ und $T_4$. Die in-vitro-Gabe von Schilddrüsenhormonen, die die TSH-Antwort auf TRH-Gabe unterdrücken, hemmen in vitro die Prolaktinsekretion bei Ratten (53) und eine solche Hemmung der Prolaktinantwort auf TRH könnte auch bei Patienten mit Hyperthyreose vorliegen. Es hatte sich gezeigt, daß unter Schilddrüsenhormontherapie rasch eine Unterdrückung der TSH-Antwort auf TRH auftritt, während die Unterdrückung der Prolaktinantwort etwas verzögert ist. Sowohl bei euthyreoten Probanden mit normalem Prolaktinspiegel (43), als auch bei Patienten mit primärer Hypothyreose mit erhöhtem Prolaktinspiegel (43, 44) wurde die Prolaktinantwort auf TRH durch die Gabe von $T_3$-Hormonen supprimiert. Es hat sich gezeigt, daß die Gabe von Schilddrüsenhormonen auch bei Patienten mit Galaktorrhoe-Amenorrhoe, mit erhöhtem Prolaktinspiegel, eine Senkung des Prolaktinspiegels bewirkte, der mit dem Verschwinden der Galaktorrhoe verknüpft war (58, 59).

Der Quotient aus Prolaktin nach TRH-Stimulation und dem basalen Prolaktinspiegel zeigt ein mit ΔP, dem absoluten Prolaktinanstieg, identisches Verhalten. Signifikant war der Unterschied des relativen Prolaktinanstiegs zwischen den Hyperthyreosegruppen A und D, zwischen den Gruppen B und D, sowie zwischen Gruppe A und den Hypothyreosepatienten. Außerdem lag der relative Prolaktinanstieg bei Normalpersonen signifikant höher als bei Hyperthyreosepatienten der Gruppe A und signifikant niedriger als bei den Hyperthyreosepatienten der Gruppe D sowie Patienten mit primärer Hypothyreose.

Ferner wurden die in Tab. 4-12 aufgeführten Parameter auf mögliche lineare Zusammenhänge hin untersucht.
Zwischen dem basalen TSH-Spiegel und dem basalen Prolaktinspiegel fand sich kein linearer Zusammenhang, da der basale Prolaktinspiegel in allen untersuchten Patientengruppen sehr stark streute und großen individuellen Schwankungen unterlag. Dasselbe galt für den basalen Prolaktinspiegel in Abhängigkeit vom absoluten Prolaktinanstieg und dem Prolaktinquotienten. Eine Ausnahme fand sich in der Untersuchungsgruppe C, den ehemaligen Hyperthyreosepatienten, die durch Behandlung eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht hatten. Hier lag ein linearer Zusammenhang zwischen dem basalen Prolaktinspiegel und dem absoluten Prolaktinanstieg nach TRH-Stimulation in Form einer positiven Korrelation vor (Abb. 4-22). Dieser Zusammenhang fand sich ebenfalls zwischen dem basalen TSH-Spiegel und dem TSH-Anstieg nach TRH-Gabe (Abb. 4-23). Je höher der basale Prolaktinspiegel bzw. der basale TSH-Spiegel lag, desto größer war die Antwort auf die Stimulation durch TRH. Die Untersuchung der euthyreoten Kontrollgruppe auf die oben erwähnten linearen Zusammenhänge zeigte dagegen nur die Abhängigkeit des TSH-Anstiegs vom basalen TSH-Spiegel (Abb. 4-21), während der Prolaktinanstieg keinerlei Zusammenhang mit dem basalen Prolaktinspiegel zeigte. Hierbei dürften ebenfalls die starken in-

dividuellen Schwankungen des basalen Prolaktinspiegels eine Rolle gespielt haben.

Eine exponentielle Abhängigkeit im Sinne einer negativen Korrelation fand sich zwischen dem basalen TSH-Spiegel und dem relativen TSH-Anstieg, sowie zwischen basalem Prolaktinspiegel und dem relativen Prolaktinanstieg bei nahezu allen Untersuchungsgruppen (Tab. 4-13).
Die beste Korrelation sowohl bei TSH als auch bei Prolaktin fand sich bei Patienten mit primärer Hypothyreose sowie den überbehandelten Hyperthyreosepatienten der Gruppe D mit hypothyreoter Stoffwechsellage. Die Funktionen von TSH und Prolaktin sind vergleichbar, wenn auch die Abhängigkeit des relativen Prolaktinanstiegs vom basalen Prolaktinspiegel weniger ausgeprägt war. Je höher der basale TSH-Spiegel bzw. der basale Prolaktinspiegel lag, desto geringer war die Stimulierbarkeit von Prolaktin und TSH durch TRH-Gabe. Hierbei könnte eine Erschöpfung der hypophysären Prolaktin- und TSH-Sekretion eine Rolle spielen.
Keine nachweisbare Korrelation fand sich bei den ehemaligen, nach Behandlung euthyreoten Hyperthyreosepatienten der gruppe C sowohl bei TSH, als auch bei Prolaktin. Ebenfalls keine Korrelation lag bei Hyperthyreosepatienten der Gruppe B zwischen dem basalen TSH-Spiegel und dem relativen TSH-Anstieg vor, während die vergleichbaren Prolaktinwerte negativ korreliert waren.

Betrachtet man bei allen untersuchten Patienten den absoluten Prolaktinanstieg (Abb. 4-16), den relativen Prolaktinanstieg (Abb. 4-17) sowie den basalen TSH-Spiegel (Abb. 4-15) in Abhängigkeit vom $T_3$-Spiegel, so erhält man einen übereinstimmenden Zusammenhang in Form von Exponentialfunktionen mit negativer Korrelation. Je höher der $T_3$-Spiegel liegt, desto niedriger ist der Prolaktinanstieg auf TRH-Stimulation und desto niedriger liegt erwartungsgemäß der basale supprimierte TSH-Spiegel, während ein niedriger $T_3$-Spiegel mit einem hohen Prolaktinan-

stieg und einem hohen TSH-Spiegel einhergeht.
Die ebenfalls bei allen Patienten untersuchte Abhängigkeit des absoluten Prolaktinanstiegs (Abb. 4-19), des relativen Prolaktinanstiegs (Abb. 4-20) und des basalen TSH-Spiegels (Abb. 4-18) vom $T_4$-Spiegel zeigt denselben Zusammenhang in Form von Exponentialfunktionen mit negativer Korrelation, wie schon oben für $T_3$ beschrieben. Die Prolaktinsekretion verläuft entweder parallel zu einer erhöhten TSH-Sekretion oder parallel zu einer abnehmenden Suppression durch die Schilddrüsenhormone. Nach Aono et al. (53) spricht die Abnahme der Prolaktinantwort auf TRH nach Schilddrüsenhormonbehandlung für die zuletzt genannte Möglichkeit. Der hier gefundene exponentielle Zusammenhang zwischen $T_3$ und $T_4$ mit dem Prolaktinanstieg nach TRH-Gabe bestätigt diese Aussage.
Jedoch zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung auch eine Parallele zwischen TSH-Sekretion und Prolaktinsekretion nach TRH-Stimulation. Hyperthyreosepatienten mit erhöhtem $T_3$- und/oder $T_4$-Spiegel (Gruppe A) und behandelte Hyperthyreosepatienten mit einem Schilddrüsenhormonspiegel bereits im Normbereich (Gruppe B) zeigten denselben, im Vergleich zu Normalpersonen signifikant abgeschwächten Prolaktinanstieg nach TRH-Stimulation. Man muß annehmen, daß die behandelten Hyperthyreosepatienten der Gruppe B erst seit kurzem einen Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich aufwiesen, so daß TSH noch supprimiert war und die ebenfalls geminderte Prolaktinsekretion parallel zu dem noch supprimierten TSH-Spiegel verlief. Der Prolaktinspiegel scheint in diesem Fall also nicht vom aktuellen Schilddrüsenhormonspiegel abhängig zu sein, sondern er verhält sich parallel zu der TSH-Konzentration, die sowohl bei den Patienten der Gruppe A, als auch bei den Patienten der Gruppe B stark erniedrigt und supprimiert war.

## 6. Zusammenfassung

Bei Patienten mit verschiedenen Schilddrüsenfunktionsstörungen wurde der Einfluß der Schilddrüsenhormone auf den Prolaktinspiegel vor und nach Stimulation mit TRH untersucht.

An der Untersuchung nahmen 172 Patienten mit Hyperthyreose teil, die durch unterschiedliche Behandlung eine hyperthyreote, euthyreote oder hypothyreote Stoffwechsellage aufwiesen. Ferner wurden 33 Patienten mit primärer Hypothyreose, sowie eine Kontrollgruppe von 99 Personen mit euthyreoter Stoffwechsellage untersucht.

Der Prolaktinspiegel wurde radioimmunologisch nach der Doppelantikörpermethode vor und nach Stimulation mit 400 µg TRH bestimmt.

Der basale Prolaktinspiegel zeigte starke individuelle Schwankungen und eine große Streubreite, jedoch lag der Prolaktinspiegel bei weiblichen Probanden, unabhängig vom Schilddrüsenfunktionszustand, deutlich höher als bei den männlichen Probanden. Außerdem wies der basale Prolaktinspiegel eine deutliche Altersabhängigkeit, mit einem Maximum im geschlechtsreifen Alter, auf; sowohl bei Frauen als auch bei Männern.

Kein signifikanter Unterschied im basalen Prolaktinspiegel fand sich dagegen zwischen Hyperthyreosepatienten, Hypothyreosepatienten und der euthyreoten Kontrollgruppe.

Der absolute und vor allem der relative Prolaktinanstieg nach TRH-Stimulation zeigte dagegen signifikante Unterschiede. Der Prolaktinanstieg lag bei den überbehandelten Hyperthyreosepatienten, die eine hypothyreote Stoffwechsellage aufwiesen, sowie bei den Patienten mit primärer Hypothyreose deutlich höher als bei den Patienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellage. Der Prolaktinanstieg bei der Kontrollgruppe nahm eine Mittelstellung ein; er lag signifikant höher als bei hyperthyreoten und signifikant niedriger als bei hypothyreoten Patienten.

Eine Abhängigkeit des Prolaktinanstiegs nach TRH-Gabe vom $T_3$- und $T_4$- Hormonspiegel fand sich in Form einer Exponentialfunktion mit negativer Korrelation bei allen untersuchten Patienten. Je höher der $T_3$- oder $T_4$-Spiegel liegt, desto geringer ist die Prolaktinantwort auf TRH-Stimulation, und desto geringer ist auch der basale TSH-Spiegel. Je niedriger der $T_3$- und $T_4$-Spiegel liegt, desto höher ist der TSH-Spiegel und desto stärker erfolgt die Prolaktinantwort auf TRH-Gabe. Das bedeutet, daß Hyperthyreosepatienten im Vergleich zu Hypothyreosepatienten eine signifikant verminderte Prolaktinantwort auf TRH-Stimulation aufweisen, während bei Hypothyreosepatienten eine erhöhte, durch TRH induzierte, Prolaktinfreisetzung erfolgt, die parallel zu der ebenfalls stark erhöhten TSH-Sekretion verläuft.

Es ist daher wahrscheinlich, daß Schilddrüsenhormone bei der Prolaktinfreisetzung eine Rolle spielen, jedoch reicht eine kurzzeitige Schilddrüsenhormongabe meist nicht aus, um die Prolaktinantwort auf TRH-Stimulation zu unterdrücken. Bei Patienten mit Galaktorrhoe-Amenorrhoe und Hyperprolaktinämie kann durch Schilddrüsenhormonbehandlung der Prolaktinspiegel gesenkt werden, was mit einem Verschwinden der Galaktorrhoe einhergeht.

Die Prolaktinsekretion verläuft parallel zu einer erhöhten TSH-Sekretion bzw. zu einer abnehmenden Suppression durch die Schilddrüsenhormone. Bei behandelten Hyperthyreosepatienten, die bereits einen Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich aufwiesen, zeigten dennoch einen verringerten Prolaktinanstieg, der parallel zu dem noch supprimierten TSH-Anstieg verlief.

## 7. Literaturverzeichnis


1 Bryant,G.D., Siler,T.M., Greenwood,F.G., Pasteels,J.L., Robyn,C., Hubinont,O., Radioimmunoassay of human pituitary prolactin in plasma, Hormones 2, 139, 1971

2 Lewis,U.J., Singh,R.N.P., Seavey,B.K., Problems in the purification of human prolactin, in: Prolactin and Carcinogenesis, p. 124 - 127, Boyns,A.R. & Griffiths,K., (eds.), Cardiff, Alpha-Omega-Alpha, 1972

3 Friesen,H.G., Guyda,H., Hardy,J., Biosynthesis of human growth hormone and prolactin, J. clin. Endocr. 31, 611, 1970

4 Hwang,P., Friesen,H.G., Hardy,J., Wilansky,D., Biosynthesis of human growth hormone and prolactin by normal pituitary glands and pituitary adenomas, J. clin. Endocr. 33, 1, 1971

5 Guyda,H., Hwang,P., Friesen,H.G., Immunologic evidence for monkey and human prolactin (MPr and HPr), J. clin. Endocr. 32, 120, 1971

6 Hwang,P., Guyda,H., Friesen,H.G., A radioimmunassay for human prolactin, Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 68, 1902, 1971

7 Jacobs,L.S., Mariz,I.K., Daughaday,W.H., A mixed heterologous radioimmunoassay for human prolactin, J. clin. Endocr. 34, 484, 1972

8 L'Hermite,M., Robyn,C., Prolactine hypophysaire humaine: détection radio-immunologique et taux au cours de la grossesse, Ann. Endocr. (Paris) 33, 357, 1972

9 Lewis,U.J., Singh,R.N.P., Sinha,Y.N., Vanderlaan,W.P., Electrophoretic evidence for human prolactin, J. clin. Endocr. 33, 153, 1971

10 Lewis,U.J., Singh,R.N.P., Seavey,B.K., Human prolactin: isolation and some properties, Biochem. Biophys. Res. Commun. 44, 1169, 1971

11 Lewis,U.J., Singh,R.N.P., Recovery of prolactin from human pituitary glands, In: Pasteels,J.L., Robyn,C., (eds.): Human prolactin, p. 1 - 10, Int. Congr. Ser. No. 308, Excerpta med., Amsterdam, 1973

12 Lewis,U.J., Chemistry of prolactin, Pharmacol. Therap. B 1, 423, 1975

13 Niall,H.D., Hogan,M.L., Tregear,G.M., Segre,G.V., Hwang,P., Friesen,H.G., The chemistry of the growth hormone and lactogenic hormones, Recent Progr. Hormone Res. 29, 387, 1973

14 Rudolf,K., Neuere Erkenntnisse über das menschliche Prolaktin, Zentralblatt für Gyn. 98, 1217, 1976

15 Jacobs,L.S., Daughaday,W.H., Physiologic regulation of prolactin secretion in man, In: Problems of the human reproduction Vol. 2: Lactogenic hormones, fetal nutrition, and lactation, p. 351, John Wiley & Sons, NewYork-London-Sydney-Toronto, 1974

16 Döhler,K.D., Wuttke,W., Serum LH, FSH, prolactin and progesterone from birth to puberty in female and male rats, Endocrin. 94, 1003, 1974

17 Lee,P.A., Jaffe,R.B., Midgley,A.R.,
Serum gonadotropin, testosterone and prolactin concentration throughout puberty in boys: a longitudinal study,
J. clin. Endocrin. Metab. 39, 664, 1974

18 Frantz,A.G.,
Prolactin secretion in physiologic and pathologic human conditions measured by bioassay and radioimmunoassay,
In: Problems of the human reproduction Vol. 2: Lactogenic hormones, fetal nutrition, and lactation, p. 379 - 412, John Wiley & Sons, New York-London-Sydney-Toronto, 1974

19 Rutlin,E., Haug,E., Torjesen,P.A.,
Serum thyrotropin, prolactin, and growth hormone, response to TRH during oestrogen treatment,
Acta endocrinol. 84, 23, 1977

20 Talwalker,P.K., Ratner,A., Meites,J.,
In vivo inhibition of pituitary synthesis and release by hypothalamic extract,
Amer. J. Physiol. 205, 213, 1963

21 Nicoll,C.S., Fiorinolo,R.P., Kennee,Mc,C.T., Parsons,J.A.,
Assay of hypothalamic factors which regulate prolactin secretion,
In: Meites,J. (ed.), Hypophysiotropic hormones of the hypothalamus: assay and chemistry,
Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1970

22 Pasteels,J.L.,
Premiers résultats de culture combinée in vitro d'hypophyse et d'hypothalamus dans le but d'en apprécier la secrétion de prolactine,
C. R. Acad. Sci. (Paris) 253, 3074, 1961

23 Pasteels,J.L.,
Administration d'extraits hypothalamiques à l'hypophyse de rat in vitro, dans le but d'en contrôler la secrétion de prolactine,
C. R. Acad. Sci. (Paris) 254, 2664, 1962

24 Schally,A.V., Arimura,A., Kastin,A.J.,
Hypothalamic regulatory hormones,
Science 179, 341, 1973

25 McLeod,M.R., Lehmeyer,J.E.,
Studies on the mechanism of the dopamine-mediated inhibition of prolactin secretion,
Endocrinology 94, 1077, 1974

26 Pasteels,J.L.,
Recherches morphologiques et expérimentales sur la secrétion de prolactine,
Arch. Biol. 74, 439, 1963

27 Kamberi,I.A., Mical,R.S., Porter,J.C.,
Effects of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin,
Endocrinology 88, 1288, 1971

28 Meites,J., Nicoll,C.S., Talwalker,P.K.,
Advances in Endocrinology, 238, 1963

29 La Bella,F.S., Dular,R., Vivian,S.R.,
Purification of bovine hypothalamic factors which inhibit (PIF) or enhance (PRF) the release of prolactin (Pl) from bovine anterior pituitary in vitro,
4 th Int. Congr. of Endocrinology, abstract No. 354,
Excerpta med. 256, 141, 1972

30 Nicoll,C.S., Fiorindo,R.P., McKennee,C.T.,
Parsons,J.A.,
Hypophysiotropic hormones of the hypothalamus,
p. 115, Williams & Wilkins, 1970

31 Schally,A.V., Meites,J., Bowers,C.Y., Ratner,A., Identity of prolactin inhibiting factor (PIF) and luteinizing hormone releasing factor (LRF), Proc, Soc. exp. Biol. 117, 252, 1964

32 Delvoye,P., Vekemans,M., Calaf,J., L'Hermite,M., Robyn,C., Influence de l'administration d'oestrogènes par voie orale sur les gonadotrophines et la prolactine sérique après la ménopause, J. Gynéc. et Obstét. Suppl. 2, 357, 1972

33 Delvoye,P., Taubert,H.-D., Jürgensen,O., L'Hermite,M., Delogne,J., Robyn,C., Influence of circulating prolactin increased by a psycotropic drug on gonadotrophin and progesterone secretion, Acta endocr. Suppl. 184, 110, 1974

34 Noel,G.L., Dimond,R.C., Wartofsky,L., Earll,J.M., Frantz,A.G., Studies of prolactin and TSH secretion by continous infusion of small amounts of TRH, J. clin. Endocrin. Metab. 39, 6, 1975

35 Bowers,C.Y., Friesen,H.G., Hwang,P., Guyda,H.J., Folkers,K., Prolactin and thyrotrophin release in man by synthetic pyroglutamyl-histidyl-prolinamide, Biochem. Biophys. Res. Commun. 45, 1033, 1971

36 Jacobs,L.S., Snyder,P.J., Wilber,J.F., Utiger,J.D., Daughaday,W.H., Increased serum prolactin after administration of synthetic thyrotrophin releasing hormone (TRH) in man, J. clin. Endorin. 33, 996, 1971

37 L'Hermite,M., Copinschi,G., Golstein,J., Vanhaelst,L., Leclercq,R., Brunc,O.D., Robyn,C., Prolactin release after injection of thyrotropin-releasing hormone in man, Lancet, 763, 1972

38 Jacobs,L.S., Daughaday,W.H., Pathophysiology and control of prolactin secretion in patients with pituitary and hypothalamic disease, In: Pasteels,J.L., Robyn,C., (eds.): Human prolactin, p. 189, Int. Congr. Ser. No. 308, Excerpta med., Amsterdam, 1973

39 L'Hermite,M., Delvoye,P., Nokin,J., Vekemans,M., Robyn,C., Human prolactin secretion as studied by radioimmunoassay: some aspects of its regulation, In: Boyns,A.R., Griffiths,K., (eds.): Prolactin and carcinogensis, p. 81, Alpha-Omega-Alpha, Cardiff, 1972

40 L'Hermite,M., Robyn,C., Golstein,J., Rothenbucher,G., Birk,J., Loos,U., Boyns,M., Vanhaelst,L., Prolactin and thyrotropin in thyroid diseases: lack of evidence for a physiilogical role of thyrotropin-releasing hormone in the regulation of prolactin secretion, Horm. Metab. Res. 6, 190, 1974

41 Werder,K.,von, Wachstumshormon und Prolaktinsekretion des Menschen, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1975

42 Valverde,R., Chieffo,C.V., Reichlin,S., Prolactin-releasing factor in porcine and rat hypothalamic tissue, Endocrinology 91, 982, 1972

43 Yamaji,T.,
Modulation of prolactin release by alterated levels of thyroid hormone,
Metabolism. 23, 745, 1974

44 Snyder,P.J., Jacobs,L.S., Utiger,R.D., Daughaday,W.H.,
Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing-hormone,
J. clin. Invest. 52, 2324, 1973

46 Wide,L.,
Radioimmunoassays employing immunosorbents,
Acta endocrinol. 63, 204, 1969

47 Greenwood,F.C., Siler,T.M., Bryan,G.D., Morgenstern,L.L.,
RIA of human plasma prolactin applications and problems,
In: Bryans,A.R., Griffith,K., (eds.): Prolactin and carcinogenesis, p. 98, Alpha-Omega-Alpha, Cardiff, 1972

48 Greenwood,F.C., Lino,C.G., Bryan,G.D.,
Current problems in radioimmunassay for human prolactin,
In: Pasteels,J.L., Robyn,C., (eds.): Human prolactin, Int. Congr. Ser. No. 308, Excerpta med., Amsterdam, 1973

49 Perez-Lopes,F.R., Robyn,C.,
Studies on human prolactin physiology,
Life Sci. 15, 599, 1974

50 Etzrodt,H., Musch,K.A., Schleyer,M., Pfeiffer,E.F.,
Growth hormone radioligand assay unresponsive to human prolactin,
J. Endocrin. Metab. 42, 1184, 1976

51 Posner,B.J., Kelly,P.A., Shin,R.P.C., Friesen,H.G., Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding: tissue distribution, species variation and characterization, Endocrinology 95, 521, 1974

52 Bowers,C.Y., Friesen,H.G., Folkers,K., Further evidence that TRH is also a physiological regulator of prolactin secretion in man, Biochem. Biophys. Res. Commun. 51, 512, 1973

53 Aono,T., Shioji,T., Miyai,K., Onishi,T., Kurachi,K., Effect of triiodothyronine treatment on prolactin secretion in patients with amenorrhoe-galactorrhoe, J. clin. Endocrin. 44, 8, 1977

54 Robyn,C., Prolactin secretion in humans, In: Franchimont,P., (ed.): Some aspects of hypothalamic regulation of endocrine functions, p. 379, Schattauer, Stuttgart, 1975

55 L'Hermite,M., Abnormal secretion of prolactin and pathogenesis of galctorrhoe, In: Franchimont,P., (ed.): Some aspects of hypothalamic regulation of endocrine functions, p. 435, Schattauer, Stuttgart, 1975

56 Edwards,C.R.W., Forsyth,I.A., Besser,G.M., Amenorrhoe, galactorrhoe and primary hypothyroidism with high circulating levels of prolactin, Br. Med. J. 3, 462, 1971

57 Del Pozo,E., Flückiger,E.,
Prolactin inhibition: experimental and clinical studies,
In: Pasteels,J.L., Robyn,C., (eds.): Human prolactin, p. 291, Int. Congr. Ser. No. 308, Excerpta med., Amsterdam, 1973

58 Boroditsky,R.S., Faimann,C.,
Galactorrhoe-amenorrhoe due to primary hypothyroidism,
Am. J. Oste. Gynecol. 116, 661, 1973

59 Fossati,P., L'Hermite,M., Derrien,G., Golstein,J., Vanhaelst,L., Robyn,C., Linquette,M.,
La prolactinémie chez les myxoedémateuses,
Ann. d'Endocrin. (Paris) 36, 145, 1975

60 Tolis,G., Friesen,H.G.,
The control of prolactin secretion,
In: Lederis,K., Cooper,K.E., (eds.): Recent studies of hypothalamic functions, p. 134, 1973

61 Onishi,T., Itoh,K.F., Miyai,K., Izumi,K., Shima,K., Kumahara,Y.,
Prolactin response to arginine in normal subjects and in patients with hyperthyroidism,
J. clin. Endocrin. 42, 148, 1976

62 Malarkey,W.B., Beck,P.,
Twentyfour-hour prolactin profiles in normal and disease states: failure of thyroxine to modify prolactin secretion,
J. clin. Endocrin. 40, 708, 1975

63 Rapoport,B., Refetoff,S., Fang,V.S., Friesen,H.G.,
Suppression of serum thyrotropin (TSH) by L-dopa in chronic hypothyroidism: interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion,
J. clin. Endocrin. Metab. 36, 256, 1973

64 Foley,T.P.,jr., Jacobs,L.S., Hofmann,W., Daughaday,W.H., Blizzard,R.M., Human prolactin and thyrotropin concentrations in the serum of normal and hypopituitary children before and after administration of synthetic thyrotropin-releasing-hormone, J. clin. Invest. 51, 2143, 1972

65 Jacobs,L.S., Snyder,P.J., Utiger,R.D., Daughaday,W.H., Prolactin response to thyrotrpin-releasing-hormone in normal subjects, J. clin. Endocrin. Metab. 36, 1069, 1973

66 Refetoff,S., Fang,V.S., Rapoport,B., Friesen,H.G., Interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion in man: effects of L-dopa, TSH, and thyroid hormone in various combinations, J. clin. Endocrin. Metab. 38, 450, 1974

67 Toft,A.D., Boyns,A.R., Cole,E.N., Irvine,W.J., Prolactin response to thyrotropin-releasing-hormone in thyrotoxicosis, J. Endocrin. 61, 515, 1974

68 Toft,A.D., Boyns,A.R., Cole,E.N., Groom,G.V., Hunter,W.M., Irvine,W.J., The effect of the thyrotropin-releasing-hormone on plasma prolactin and thyrotropin levels in primary hypothyroidism, Clin. Endocrin. 2, 289, 1973

69 Onishi,T., Miyai,K., Izumi,K., Nakanishi,H., Kumahara,Y., Prolactin response to chlorpromazine and thyrotropin-releasing-hormone in hyperthyroidism, J. clin. Endocrin. Metab. 40, 30, 1975

70 Wartofsky,L., Dimond,R.C., Noel,G.L., Frantz,A.G., Earll,J.M.,
Effect of acute increases in serum triiodothyronine on TSH and prolactin responses to TRH, and estimates of pituitary stores of TSH and prolactin in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism,
J. clin. Endocrin. 42, 443, 1976

71 Odell,W.D., Utiger,R.D., Wilber,J.F., Condliffe,P.G.,
Estimation of the secretion rate of human thyrotropin in man,
J. clin. Invest. 46, 953, 1967

72 Bates,R.W., Condliffe,P.G.,
Studies on the chemistry and bioassay of thyrotropins from bovine pituarities, transplantable pituitary tumors of mice, and blood plasma,
Recent Prog. Horm. Res. 16, 309, 1960

73 Fukuchi,M.T., Inoue,T., Abe,H., Kumahara,Y.,
Thyrotropin in human fetal pituarities,
J. clin. Endocrin. Metab. 31, 565, 1970

74 Zimmermann,E.A., Defendini,R., Frantz,A.G.,
Prolactin and growth hormone in patients with pituitary adenomas: A correlative study of hormone in tumor and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmunoassay,
J. clin. Endocrin. Metab. 38, 577, 1974

75 Hwang,P., Robertson,M., Guyda,H., Friesen,H.G.,
The purification of human prolactin from frozen pituitary glands,
J. clin. Endocrin. Metab. 36, 1110, 1973

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor
Dr. Fritz Seif für die Themenstellung,
seine Unterstützung und das rege Interesse
bei der Fertigstellung meiner Arbeit danken.

## LEBENSLAUF

Am 28. September 1951 wurde ich, Ursula Eisener–Griesshaber, geb. Griesshaber,als Tochter des Landwirts Ernst Griesshaber und seiner Ehefrau Edith, geb. Wolf, in Nagold geboren. Nach der Einschulung 1958 in die Volksschule Rohrdorf wechselte ich 1963 an das naturwissenschaftliche Gymnasium Nagold. Dort legte ich im Frühjahr 1971 das Abitur ab. Im Wintersemester 1971/72 begann ich ein Biologiestudium an der Universität Tübingen und wechselte im Sommersemester 1972 zum Fach Humanmedizin. Im Frühjahr 1973 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im September 1974 die ärztliche Vorprüfung.
Den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand ich im August 1975, den zweiten Abschnitt im August 1977. Nach dem praktischen Jahr, das ich von Oktober 1977 bis September 1978 am Kreiskrankenhaus Böblingen absolvierte, bestand ich am 20.10.1978 die ärztliche Prüfung.
Seit Januar 1979 bin ich als Assistenzärztin in der pathologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Reutlingen tätig.